

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 10 月 24 日 (24.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/083648 A1

(51) 国際特許分類: C07D 231/56, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/04, 405/12, 405/14, 409/04, 409/06, 409/12, 409/14, 417/12, A61K 31/416, 31/4178, 31/427, 31/428, 31/4439, 31/454, 31/4709, 31/496, 31/50, 31/517, 31/5377, 31/541, A61P 21/00, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/00, 43/00

Saitama (JP). 寺内 太朗 (TERAUCHI,Taro) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3-17-17 バイン
ハイツ201 Ibaraki (JP). 土幸 隆司 (DOKO,Takashi)
[JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 エ
ランドつくばね第2寮204 Ibaraki (JP). 光村 直洋
(KOHMURA,Naohiro) [JP/JP]; 〒300-3262 茨城県つ
くば市蓮沼248-18 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03735

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 15 日 (15.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-116521 2001 年 4 月 16 日 (16.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東
京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 生沼 斉
(OINUMA,Hitoshi) [JP/JP]; 〒305-0053 茨城県つ
くば市 小野川 7-16 Ibaraki (JP). 大井 紀人
(OHI,Norihito) [JP/JP]; 〒300-0312 茨城県 稲敷郡
阿見町南平台1-12-7 Ibaraki (JP). 佐藤 信明
(SATO,Nobuaki) [JP/JP]; 〒300-0844 茨城県 土浦
市 大字乙戸1032-19 Ibaraki (JP). 副島 太啓
(SOEJIMA,Motohiro) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つ
くば市 天久保4-8-7 1-102 Ibaraki (JP). 瀬下
秀則 (SESHIMO,Hidenori) [JP/JP]; 〒335-0021 埼玉県
戸田市 新曽181-1 フレンドリー春大路107号

(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA,Kaoru et al.); 〒103-
0007 東京都 中央区 日本橋浜町 2-17-8 浜町花長
ビル 6 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

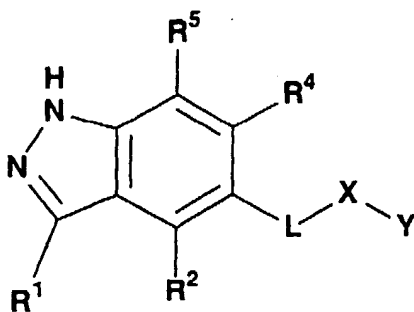
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL 1H-INDAZOLE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規 1H-インダゾール化合物



(I)

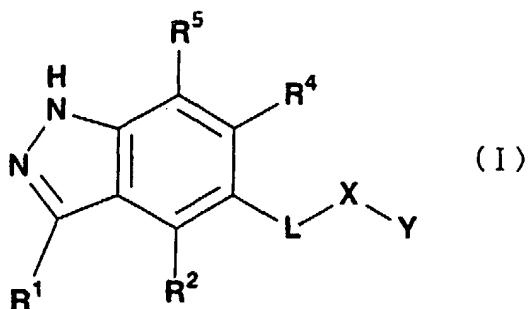
(57) Abstract: A novel 1H-indazole compound having excel-
lent JNK inhibitory activity. It is a compound represented by
the following general formula (I), a salt thereof, or a hydrate
of either: (I) wherein R¹ means C₆₋₁₄ aromatic cyclic hydrocar-
bon group; R², R⁴, and R⁵ each independently means hydro-
gen, halogeno, cyano, etc.; L means a single bond, C₁₋₆ alkylene,
etc.; X means a single bond, a group represented by -CO-NH-
or -NH-CO-, etc.; and Y means C₃₋₈ cycloalkyl, a C₆₋₁₄ aromatic
cyclic hydrocarbon group, a 5- to 14-membered aromatic hete-
rocyclic group, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、優れた JNK 阻害作用を有する新規な 1 H-インダゾール化合物を提供する。詳しくは、下記一般式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。



式中、 R^1 は C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基などを意味し、 R^2 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基などを意味し、 L は単結合または C_{1-6} アルキレン基などを意味し、 X は単結合、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ で表わされる基などを意味し、 Y は C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基などを意味する。

明細書

新規 1 H-インダゾール化合物

技術分野

本発明は、タンパク質リン酸化酵素（プロテインキナーゼ）、特に JNK プロテインキナーゼに対し優れた阻害作用を示す新規なインダゾール化合物に関する。

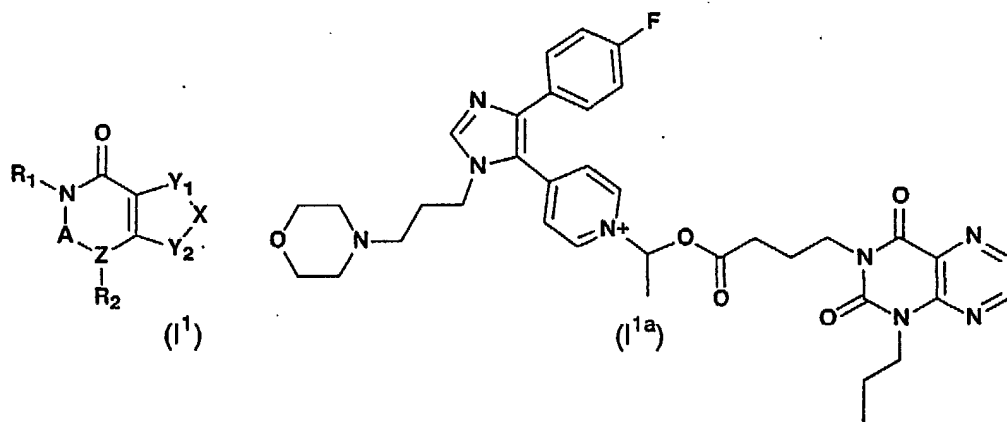
従来技術

Mitogen-activated protein kinase（以下、「MAPK」という。）によるカスケードは、酵母から人に至るまで普遍的に存在し、細胞内情報伝達経路のひとつとして非常に重要な役割を果たしている。哺乳動物細胞における MAPK 関連のキナーゼとしては、特に、extracellular signal-regulation kinase (ERK)、p38、c-Jun amino-terminal kinase (JNK；或いは SAPK (=stress-activated protein kinase) と呼ばれる) の 3 種類が良く知られている。SAPK はラットから見いだされた JNK の相同体であり、その isoform 群は対応する JNK の isoform 群のそれぞれに対して 90% 以上同等なアミノ酸配列を保持していることが知られている (Nature, 369, 156, 1994)。近年になって MAPK に関与する活性化因子が多数同定され、それに伴い ERK、p38、JNK を活性化するそれぞれの経路が機能的に異なった役割を担っていることが明らかになってきた。特に、JNK 系は以下に示すような理由から医学的および薬学的に価値のある細胞内情報伝達経路の一つと考えられる。JNK は、例えば腫瘍壊死因子 α (TNF- α) やインターロイキン-1 (IL-1) といったサイトカインや、heat shock、紫外光 (UV)、X-線、等の細胞に対するストレス要因によって活性化され、細胞の増殖や分化だけでなくアポトーシス（細胞死）を誘導する重要な情報伝達経路と考えられている (Science, 270, 1326, 1995)。JNK は、c-Jun の N 末端の Ser 63 および Ser 73 をリン酸化するものとして見出されたが (Nature, 353, 670, 1991)、現在では ATF-2 や Elk-1 といった多くの転写因子をリン酸化しその活性を調節していることが明らかとなっ

ている (EMBO J., 15, 2760, 1996)。JNKにはJNK1、JNK2、JNK3の3種類が存在する。JNK1およびJNK2は殆どの組織で発現しているのに対し、JNK3は脳において特に高い発現を示す (Neuron, 14, 67, 1995; Neuron, 22, 667, 1999)。JNK1、あるいはJNK2のノックアウトマウスの解析によると、これらのJNKはT細胞の分化や活性化に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている (J. Exp. Med., 193, 317, 2001)。一方で、JNK3のノックアウトマウスでは、興奮性アミノ酸レセプターアゴニストであるカイニン酸によって惹起される痙攣に対して耐性を示し、正常のマウスではその後に海馬の神経細胞で認められるアポトーシスがJNK3のノックアウトマウスでは見られなかったとの報告もある (Nature 389, 865, 1997)。アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患においては、その神経変性過程にアポトーシスによる神経細胞死が重要な役割を果たしていると考えられているが (Experimental Neurology 133, 225, 1995; J. Neurol. Sci. 137, 120, 1996)、JNKがその神経細胞死に関与している可能性を示唆する結果が蓄積されつつある (Neuron, 14, 67, 1995; J. Neurochem., 76, 435, 2001)。

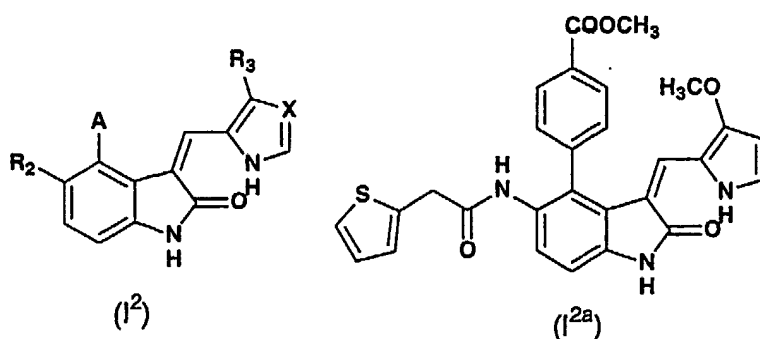
これまでに、JNK阻害作用を有する低分子物質に関し例えば以下の報告がなされている。

[1]一般式 (I¹)



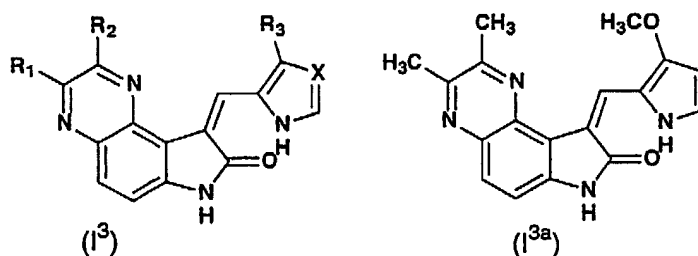
で表わされる抗炎症作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I^{1a}) で表わされる化合物 (WO00/00491)。

[2]一般式 (I²)



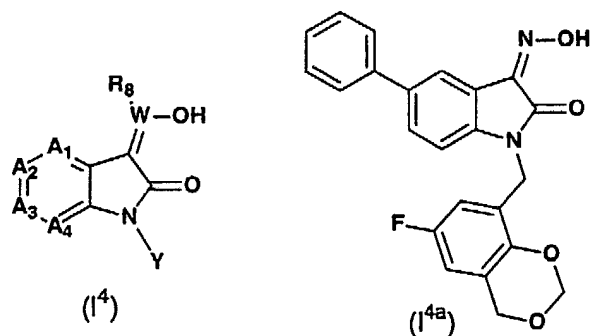
で表わされる 4-アリロキシインドール化合物とその具体的態様として式 (I^{2a}) で表わされる化合物 (WO 00/35909)。

[3]一般式 (I³)



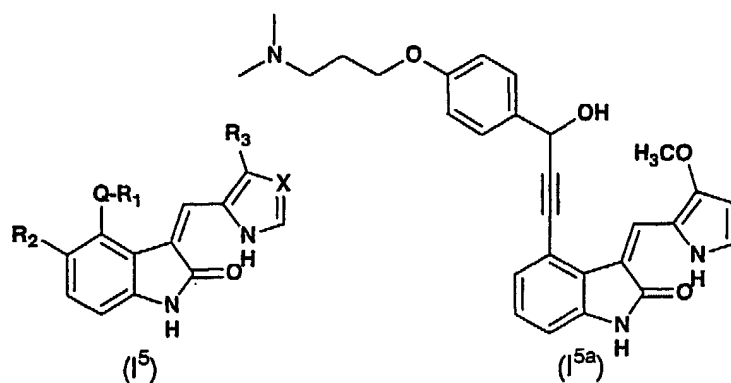
で表わされる 4, 5-ピラジノキシインドール化合物とその具体的態様として式 (I^{3a}) で表わされる化合物 (WO 00/35921)。

[4]一般式 (I⁴)



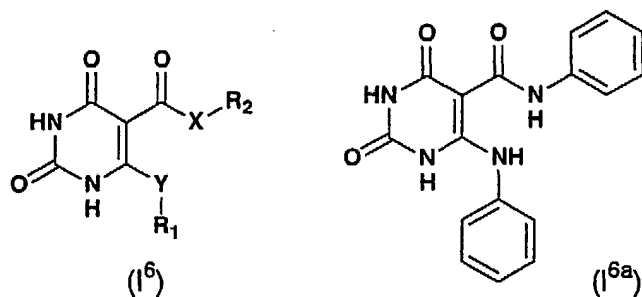
で表わされる化合物とその具体的態様として式 (I^{4a}) で表わされる化合物 (WO 00/64872)。

[5]一般式 (I⁵)



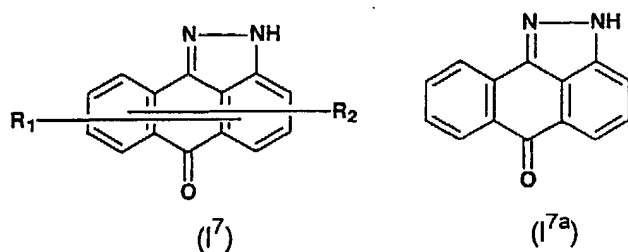
で表わされるオキシインドール誘導体とその具体的態様として式 (I^{5a}) で表わされる化合物 (WO 00/35906)。

[6]一般式 (I⁶)



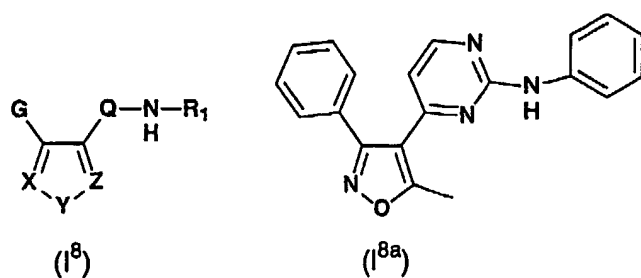
で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I^{6a}) で表わされる化合物 (WO 00/75118)。

[7]一般式 (I⁷)



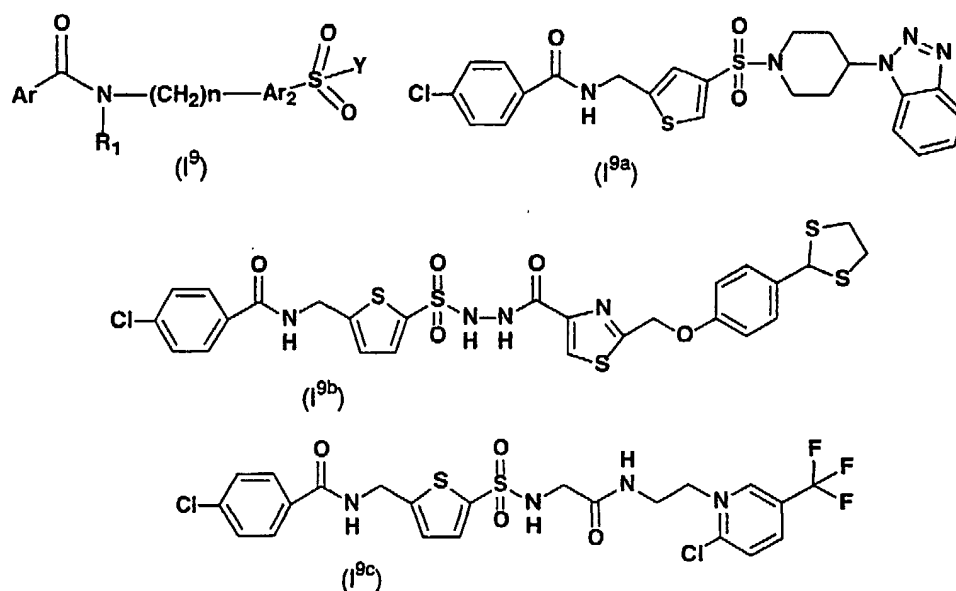
で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I^{7a}) で表わされる化合物 (WO 01/12609)。

[8]一般式 (I⁸)



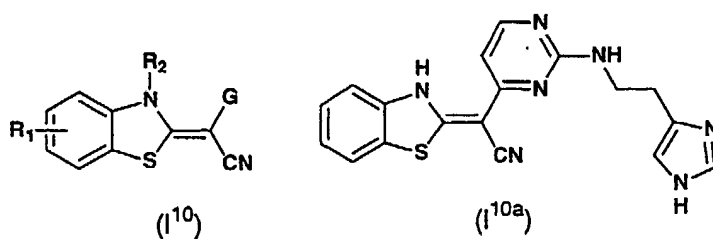
で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I^{8a}) で表わされる化合物 (WO 01/12621)。

[9]一般式 (I⁹)



で表わされるスルホンアミド誘導体とその具体的態様として式 (I^{9a}) (I^{9b}) (I^{9c}) で表わされる化合物 (WO 01/23378、WO 01/23379、WO 01/23382)。

[10]一般式 (I¹⁰)



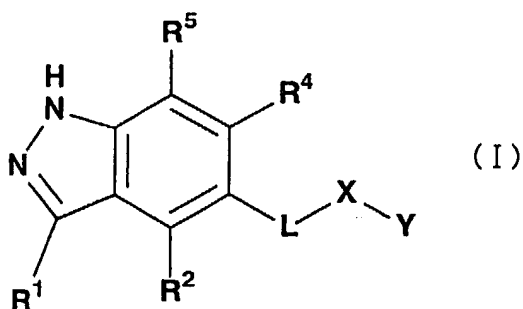
で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I^{10a}) で表わされる化合物 (EP 01/110957)。

一方で、インダゾール骨格を有する化合物に関しては、例えば特表 2000-501105 号、特開 2000-198734 号、WO 99/23077、等に報告があるが、いずれの化合物においてもプロテインキナーゼとの関連についてまったく記載も示唆もなされていない。

上記の如く、JNK 系はサイトカインによる各種細胞の活性化や免疫細胞の調節、あるいは各種ストレスシグナルによる神経のアポトーシスに関与する重要なメカニズムの一つとして注目されている。従って、JNK 経路、特に JNK プロテインキナーゼに対し阻害作用を示す化合物は、各種の免疫性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患の治療薬として有用であると期待することができる。しかしながら、優れた JNK プロテインキナーゼ阻害作用を示し、且つ、医薬として薬理活性、投与量、安全性等の点を満足させる優れた化合物は未だ見出されていない。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて、鋭意検討を重ね、精力的に研究を行った結果、JNK 阻害作用を有する新規なインダゾール化合物を見出した。すなわち本発明は、
<1>一般式



式中、R¹は置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5~14 員芳香族複素環式基を意味する；

R²、R⁴および R⁵はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル基、置

置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、 $-CO-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2b}CO-R^{2a}$ または $-NR^{2a}R^{2b}$ を意味する（前記式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）；

Lは単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-V^2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-V^2-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-V^2-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-V^2-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^6$ （前記式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、 V^2 は単結合または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、 m は0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、 V^2 は単結合または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、 m は0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基、アミノ基または $-W-R^{15}$ （式中、Wは、 $-CO-$ または $-SO_2-$ を意味し、 R^{15} は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基またはアミノ基を意味する。）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<2> R^2 、 R^4 および R^5 がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基である前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<3> R^5 が水素原子である前記<1>または<2>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<4> R^4 が水素原子である前記<1>～<3>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<5> R^2 が水素原子である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<6> R^2 、 R^4 および R^5 のうち少なくとも1つは水素原子ではない前記<1>～<5>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<7>Lが単結合またはメチレン基である前記<1>～<6>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<8>Lが単結合である前記<1>～<6>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<9> R^1 が C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基であり、かつ、 R^1 が下記置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である前記<1>～<8>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群a> (1) 下記<置換基群b>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C_{1-6} アルキル基、(b) C_{1-6} アルコキシ基、(c)

C₁₋₇アシル基、(d)アミド基、(e)アミノ基、(f)C₃₋₈シクロアルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基および(6)カルボキシ基からなる群；

<置換基群 b> C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシ基からなる群；

<10>R¹がフェニル基、ナフチル基、または5~10芳香族複素環式基であり、かつ、R¹が前記<9>記載の置換基群 a から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である前記<1>~<8>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<11>R¹がフェニル基、2-ナフチル基、ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、R¹が前記<9>記載の置換基群 a から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である前記<1>~<8>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<12>R¹が2-ナフチル基、2-ベンゾフリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、R¹が前記<9>記載の置換基群 a から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である前記<1>~<8>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<13>置換基群 a が(1)ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(2)ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基および(5)シアノ基からなる群である前記<9>~<12>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<14>置換基群 a がハロゲン原子である前記<9>~<12>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<15>Xが-CO-NR⁸-V²-, -NR⁸-CO-V²-または-NR⁸-SO₂-V²- (式中、R⁸およびV²は前記<1>記載のR⁸およびV²と同意義を意味

する。)で表わされる基である前記<1>~<14>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<16>R⁸が水素原子である前記<15>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<17>Xが-CO-NH-(CH₂)_t- (式中、tは0または1を意味する。)で表わされる基である前記<1>~<14>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

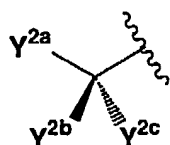
<18>Xが-NH-CO-(CH₂)_t- (式中、tは0または1を意味する。)で表わされる基である前記<1>~<14>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<19>YがC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルキル基、5~14員非芳香族複素環式基または5~14員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが下記置換基群a2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である前記<1>~<18>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。<置換基群a2> (1) 下記<置換基群b2>から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C₁₋₆アルキル基、(b) C₂₋₆アルケニル基、(c) C₂₋₆アルキニル基、(d) C₁₋₆アルコキシ基、(e) C₂₋₇アシル基、(f) アミド基、(g) アミノ基、(h) C₃₋₈シクロアルキル基、(i) C₃₋₈シクロアルケニル基、(j) C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、(k) 5~14員芳香族複素環式基、(l) C₆₋₁₄アリロキシ基および(m) 5~14員非芳香族複素環式基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシ基からなる群;

<置換基群b2>C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシ基からなる群;

<20>YがC₃₋₈シクロアルキル基、フェニル基、5または6員非芳香族複素環式基または5または6員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが前記<19>記載の置換基群a2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である前記<1>~<18>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<21> Yがフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロフラン-1-イル基、テトラヒドロチオフェン-1-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-1-イル基または式



(式中、 Y^{2a} は、 $-CONH_2$ または $-CH_2OH$ で表わされる基を意味し、 Y^{2b} および Y^{2c} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基であり、かつ、Yが、前記<19>記載の置換基群a 2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である前記<1>~<18>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<22> Yがフリル基またはチエニル基であり、かつ、Yが前記<19>記載の置換基群a 2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である前記<1>~<18>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<23> 置換基群a 2が(1)下記<置換基群b 2>から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよい(a) C_{1-6} アルキル基、(b) C_{1-6} アルコキシ基、(c) C_{1-7} アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C_{3-8} シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシル基からなる群であり、<置換基群b 2>が C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群である前記<19>~<22>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<24> 置換基群a 2が(1) C_{1-6} アルコキシ基、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基からなる群である前記<19>~<22>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<25> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有し

てなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)の阻害剤;

<26>前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素1(JNK1)、c-Junアミノ末端リン酸化酵素2(JNK2)および/またはc-Junアミノ末端リン酸化酵素3(JNK3)の阻害剤;<27>前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる免疫性疾患または炎症性疾患の治療剤または予防剤;<28>免疫性疾患または炎症性疾患が、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風、乾癬、乾癬関節症、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性肺線維症、インシュリン依存性Ⅰ型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、肝炎、全身性エリテマトーデス、臓器移植後の急性および慢性移植片拒絶反応、移植片対宿主病、湿疹、じんま疹、重症筋無力症、後天性免疫不全症候群、突発性血小板減少性紫斑病または球体腎炎である前記<27>記載の治療剤または予防剤;

<29>前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経変性疾患の治療剤または予防剤;

<30>神経変性疾患が急性神経変性疾患である前記<29>記載の治療剤または予防剤;

<31>急性神経変性疾患が脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素もしくは低血糖による神経障害である前記<30>記載の治療剤または予防剤;

<32>神経変性疾患が慢性神経変性疾患である前記<29>記載の治療剤または予防剤;

<33>前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤;

<34>神経変性疾患がてんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、パーキンソン病治療におけるL-ドーパ誘発ジスキネジア、痙性麻痺、痛みまたは神経痛である前記<29>記載の治療剤または予防剤;

<35>神経変性疾患が感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または

神経症状である前記<29>記載の治療剤または予防剤；

<36>感染性脳脊髄炎がHIV性脳脊髄炎である前記<35>記載の治療剤または予防剤；

<37>前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療または予防のための使用；

<38>前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療剤製造のための使用；

<39>前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物のc-Junアミノ末端リン酸化酵素3（JNK3）の阻害剤製造のための使用；

<40>前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、c-Junアミノ末端リン酸化酵素3（JNK3）阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患を治療・予防する方法、などに関するものである。

本発明は、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物および薬理学上許容される担体からなる医薬組成物を提供する。また、本発明は、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途を提供する。更に、本発明は、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患を治療または予防する方法を提供する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書において用いる「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

本願明細書における「JNK」とは、c-Junタンパク質のN末端領域をリン酸化する酵素を示し、例えばJNK1、JNK2、JNK3、等があげられる。J

NKにはJNK 1、JNK 2、JNK 3の3種類が存在する。JNK 1およびJNK 2は殆どの組織で発現しているのに対し、JNK 3は脳において特に高い発現を示す (Neuron, 14, 67, 1995; Neuron, 22, 667, 1999)。

本願明細書において用いる「神経変性疾患」とは、医薬の分野において一般的に神経変性疾患に分類される総ての疾患を意味する語句で、特に限定されないが、例えば「急性神経変性疾患」「慢性神経変性疾患」てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、パーキンソン病治療におけるLドーパ誘発ジスキネジア、痙性麻痺、痛み、神経痛、感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状、等があげられる。「急性神経変性疾患」としては、例えば脳血管障害急性期（例えばくも膜下出血、脳梗塞等）、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、等があげられ、「慢性神経変性疾患」として、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄小脳変性症等があげられる。

本願明細書において用いる「免疫性疾患」あるいは「炎症性疾患」とは、医薬の分野において免疫性疾患に分類される総ての疾患を意味する語句で、とくに限定されないが、具体的な例を挙げると、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風、乾癬、乾癬関節症、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性肺線維症、インシュリン依存性Ⅰ型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、肝炎、全身性エリテマトーデス、臓器移植後の急性および慢性移植片拒絶反応、移植片対宿主病、湿疹、じんま疹、重症筋無力症、後天性免疫不全症候群、突発性血小板減少性紫斑病、糸球体腎炎等があげられる。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形

が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物(I) またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物(I) が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物(I) またはその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

本発明の化合物の塩または水和物は、薬理学的に許容されるものが好ましい。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基等である。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルケニル基を示し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 6-ヘ

キサンジエニル基等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキニル基を示し、具体的には例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジイニル基、1, 6-ヘキサジイニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルキレン基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」から任意の位置の水素原子をさらに1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられ、好ましくはメチレン基、1, 2-エチレン基である。

本願明細書において用いる「 C_{2-6} アルケニレン基」とは前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくは1, 2-ビニレン基、1, 3-プロペニレン基である。

本願明細書において用いる「 C_{2-6} アルキニレン基」とは前記定義の「 C_{2-6} アルキニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、

最も好ましくはエチニレン基である。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、3ないし8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成された C_{3-8} シクロアルケニル基を示し、例えばシクロペンテンー3-イル、シクロヘキセンー1-イル、シクロヘキセンー3-イル等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

本願明細書において用いる「 C_{2-6} アルケニルオキシ基」とは前記定義の「 C_{2-6} アルケニル基」が結合したオキシ基であることを意味する。

本願明細書において用いる「 C_{2-6} アルケニルチオ基」とは前記定義の「 C_{2-6} アルケニル基」が結合したチオ基であることを意味する。

本明細書中において「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「 C_{1-6}

「アルコキシ基」が結合したカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*i*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

本明細書中において表される「 C_{2-7} アシル基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルキルカルバモイル基」とは、具体的には例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、*n*-プロピルカルバモイル基、*iso*-プロピルカルバモイル基、*n*-ブチルカルバモイル基、*iso*-ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基、*n*-ペンチルカルバモイル基、1, 1-ジメチルプロピルカルバモイル基、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル基、2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル基、1-エチルプロピルカルバモイル基、2-エチルプロピルカルバモイル基、*n*-ヘキシルカルバモイル基、1-メチル-2-エチルプロピルカルバモイル基、1-エチル-2-メチルプロピルカルバモイル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルバモイル基、1-プロピルプロピルカルバモイル基、1-メチルブチルカルバモイル基、2-メチルブチルカルバモイル基、1, 1-ジメチルブチルカルバモイル基、1, 2-ジメチルブチルカルバモイル基、2, 2-ジメチルブチルカルバモイル基、1, 3-ジメチルブチルカルバモイル基、2, 3-ジメチルブチルカルバモイル基、2-エチルブチルカルバモイル基、2-メチルペンチルカルバモイル基、3-メチルペンチルカルバモイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基」とは、前記定義の「 C_{2-7} アシル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、*n*-プロピルカルボニルオキシ基、*iso*-プロピルカルボニルオキシ基、*n*-ブチルカルボニルオキシ基、*iso*-ブチルカルボニルオキシ基、*sec*-ブチルカルボニルオキシ基、*tert*-

t-ブチルカルボニルオキシ基、*n*-ペンチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、1-エチルプロピルカルボニルオキシ基、2-エチルプロピルカルボニルオキシ基、*n*-ヘキシルカルボニルオキシ基、1-メチル-2-エチルプロピルカルボニルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロピルカルボニルオキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルボニルオキシ基、1-プロピルプロピルカルボニルオキシ基、1-メチルブチルカルボニルオキシ基、2-メチルブチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2, 3-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2-エチルブチルカルボニルオキシ基、2-メチルペンチルカルボニルオキシ基、3-メチルペンチルカルボニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合したスルホニル基であることを意味し、具体的には例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*so-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*i*so-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルホニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、2-エチルプロピルスルホニル基、*n*-ヘキシルスルホニル基、1-メチル-2-エチルプロピルスルホニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルホニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基、1-プロピルプロピルスルホニル基、1-メチルブチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2-エチルブチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルキルスルフェニル基」とは、前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したスルフェニル基であることを意味し、具体的には例えばメチルスルフェニル基、エチルスルフェニル基、*n*-プロピルスルフェニル基、*iso*-プロピルスルフェニル基、*n*-ブチルスルフェニル基、*iso*-ブチルスルフェニル基、*sec*-ブチルスルフェニル基、*tert*-ブチルスルフェニル基、*n*-ペンチルスルフェニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルフェニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルフェニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルフェニル基、1-エチルプロピルスルフェニル基、2-エチルプロピルスルフェニル基、*n*-ヘキシルスルフェニル基、1-メチル-2-エチルプロピルスルフェニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルフェニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルフェニル基、1-プロピルプロピルスルフェニル基、1-メチルブチルスルフェニル基、2-メチルブチルスルフェニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフェニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフェニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフェニル基、1, 3-ジメチルブチルスルフェニル基、2, 3-ジメチルブチルスルフェニル基、2-エチルブチルスルフェニル基、2-メチルペンチルスルフェニル基、3-メチルペンチルスルフェニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは、前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-プロピルプロピルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペン

チルチオ基、等があげられる。

本願明細書における「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基や三環式基等の縮合環が含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ピフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。当該「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」において好ましくはフェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基であり、より好ましくは、フェニル基、インデニル基または2-ナフチル基である。

本願明細書において用いる「 C_{6-14} アリロキシ基」とは前記定義の「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」が結合したオキシ基であることを意味する。

本願明細書における「5～14員芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5～14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、1)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2)含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3)含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4)2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、

ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「5～14員非芳香族複素環式基」とは、

- 1) 環式基の環を構成する原子が5～14個であり
- 2) 環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有し、
- 3) 環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- 4) 単環式、二環式または三環式の非芳香族性の複素環式基を意味する。

当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタリイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれ、好ましくはピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。

本明細書中において「5～10員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子が5～10個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の芳香族複素環式基を意味する。

当該基における具体的な例をあげると、1)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリル基、

フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラソロピリジニル基、ピラソロピリジニル基、等；2)含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3)含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4)2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラソロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等があげられる。

好ましくはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンズリル基、インダゾリル基であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基があげられる。

本明細書中において「5または6員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子が5～6個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式の芳香族複素環式基を意味する。

例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基などがあげられ、好ましくはピロリル基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基であり、より好ましくは、フリル基またはチエニル基である。

本願明細書において用いる「5または6員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる5または6員の複素環式基をいう。具体的には例えばピベリジル基、ピベラジル基、モルホルル基、チオモルホルル基、テトラハイドロ-2-ピロン-イル基、テトラヒドロピラン-イル基、テトラヒドロチオピラン-イル基、ピベリジン-2-オン-イル基、テトラヒドロフラン-イル基、テトラヒドロチオフエン-イル基、

ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-イル基またはピロリジン-2-オン-イル基を意味する。当該「5または6員非芳香族複素環式基」において好ましくはピペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、テトラハイドロ-2-ピロン-イル基、テトラヒドロピラン-イル基、テトラヒドロチオピラン-イル基、ピペリジン-2-オン-イル基があげられる。

本願明細書において用いる「5員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる5員の複素環式基をいう。具体的には例えばテトラヒドロフラン-イル基、テトラヒドロチオフェン-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-イル基またはピロリジン-2-オン-イル基を意味する。

本願明細書において用いる「アミノ基」とは、式-NH₂で表わされる基を意味する。

本願明細書において用いる「アミド基」とは、式-CO-NH₂で表わされる基を意味する。

本願明細書において用いる「フリル基」とは2-フリル基または3-フリル基を意味し、好ましくは2-フリル基である。

本願明細書において用いる「チエニル基」とは2-チエニル基または3-チエニル基を意味し、好ましくは2-チエニル基である。

本願明細書において用いる「ピロリル基」とは1-ピロリル基、2-ピロリル基または3-ピロリル基を意味し、好ましくは2-ピロリル基である。

本願明細書において用いる「テトラヒドロフラン-イル基」とはテトラヒドロフラン-2-イル基またはテトラヒドロフラン-3-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-イル基である。

本願明細書において用いる「テトラヒドロチオフェン-イル基」とはテトラヒドロチオフェン-2-イル基、テトラヒドロチオフェン-3-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロチオフェン-2-イル基である。

本願明細書において用いる「ピロリジニル基」とは1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基または3-ピロリジニル基を意味し、好ましくは2-ピロリジニル基

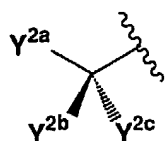
である。

本願明細書において用いる「テトラヒドロフラン-2-オン-イル基」とはテトラヒドロフラン-2-オン-3-イル基、テトラヒドロフラン-2-オン-4-イル基またはテトラヒドロフラン-2-オン-5-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-オン-5-イル基である。

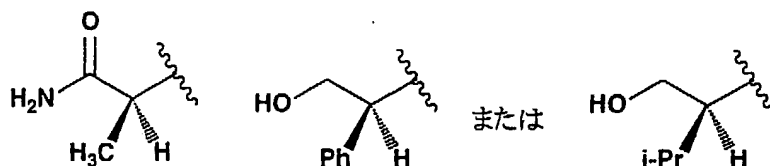
本願明細書において用いる「ピロリジン-2-オン-イル基」とはピロリジン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-3-イル基、ピロリジン-2-オン-4-イル基、ピロリジン-2-オン-5-イル基を意味し、好ましくはピロリジン-2-オン-5-イル基である。

本願明細書において用いる「キノリル基」とはキノリン環から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には例えば、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリルを意味し、好ましくは2-キノリル基があげられる。

式



(式中、 Y^{2a} 、 Y^{2b} および Y^{2c} は前記定義と同意義を意味する。) で表わされる基において、公的な例としては、式



で表わされる基があげられる。

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基として代表的な例をあげると、

(1) ハロゲン原子

(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等) ;

(2) 水酸基 ;

(3) シアノ基 ;

(4) ニトロ基 ;

(5) カルボキシ基 ;

(6) アミノ基 ;

(7) C_{1-6} アルキル基

(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、等) ;

(8) C_{2-6} アルケニル基

(例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、等) ;

(9) C_{2-6} アルキニル基

(例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、等) ;

(10) C_{3-8} シクロアルキル基

(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等) ;

(11) C_{3-8} シクロアルケニル基

(例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキ

セン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、等) ;

(12) C₁₋₆アルコキシ基

(例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、等) ;

(13) C₁₋₆アルケニルオキシ基

(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサジエニルオキシ基、等) ;

(14) C₁₋₆アルキルチオ基

(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、iso-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、iso-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、等) ;

(15) C₁₋₆アルケニルチオ基

(例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-

1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、1,3-ヘキサンジエニルチオ基、1,6-ヘキサンジエニルチオ基、等)；

(16) C_{1-14} アリロキシ基

(例えばフェニルオキシ基、等)；

(17) C_{2-7} アシル基

(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等)；

(18) C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基

(例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、等)；

(19) 5~14員非芳香族炭化水素環式基

(例えば1)ピロリジル基、ピローリリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホルリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基；

2)ピリドン環から誘導される基；

3)フタルイミド環、スクシンイミド環、等の縮合環から誘導される基、等)；

(20) 5~14員芳香族複素環式基

(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、等)、

(21)アミド基、

(22) C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基、

(23)スルホンアミド基、

(24) C_{1-6} アルキルカルバモイル基、

(25) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

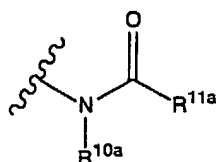
(26) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、

(27) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(28) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、

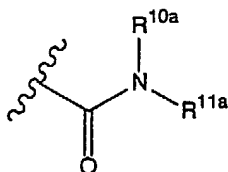
(29) ホルミル基、

(30) 式



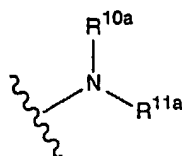
(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

(31) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

(32) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

等の基があげられ、本願明細書における「置換基を有していてもよい」とは、これらの置換基群から選ばれる1～4個の基を置換基として有していてもよいことを示す。

また、「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてあげた前記

(6)～(23)におけるアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} ア

ルコキシ基、 C_{1-6} アルケニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルケニルチオ基、 C_{1-14} アリロキシ基、 C_{2-7} アシル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5～14員非芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基、アミド基、 C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基またはスルホンアミド基は、更に、前記

(1)～(23)に記載の

(a) ハロゲン原子、

(b) 水酸基、

(c) シアノ基、

(d) ニトロ基、

(e) カルボキシ基、

(f) アミノ基、

(g) C_{1-6} アルキル基、

(h) C_{2-6} アルケニル基、

(i) C_{2-6} アルキニル基、

(j) C_{3-8} シクロアルキル基、

(k) C_{3-8} シクロアルケニル基、

(l) C_{1-6} アルコキシ基、

(m) C_{1-6} アルケニルオキシ基、

(n) C_{1-6} アルキルチオ基、

(o) C_{1-6} アルケニルチオ基、

(p) C_{1-14} アリロキシ基、

(q) C_{2-7} アシル基、

(r) C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、

(s) 5～14員非芳香族炭化水素環式基、

(t) 5～14員芳香族複素環式基、

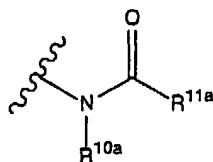
(u) アミド基、

(v) C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基および

(w) スルホンアミド基からなる群から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい。

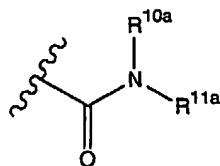
本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基として好ましい例をあげると、

- (a-1) ハロゲン原子、
- (a-2) 水酸基、
- (a-3) ニトリル基、
- (a-4) それぞれ1～3個ハロゲン原子または水酸基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、
- (a-5) C_{6-10} 芳香族炭化水素環式基
- (a-6) 5～14員芳香族複素環式基
- (a-7) 5～14員複素環式基、
- (a-8) カルボキシル基、
- (a-9) トリフルオロメチル基、
- (a-10) C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (a-11) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (a-12) C_{2-7} アシル基、
- (a-13) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、
- (a-14) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (a-15) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (a-16) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (a-17) ニトロ基、
- (a-18) ホルミル基、
- (a-19) 式



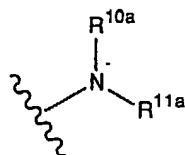
式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

(a-20) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

(a-21) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)などの置換基をあげることができる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてより好ましい例をあげると、

(a-1) ハロゲン原子、

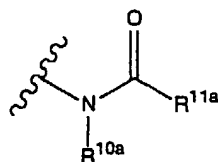
(a-2) 水酸基、

(a-3) ニトリル基、

(a-4) それぞれ1~3個ハロゲン原子または水酸基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、

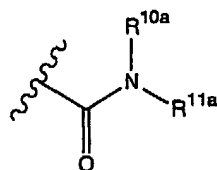
(a-17) ニトロ基、

(a-19) 式



式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

(a-20) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基である。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてより好ましい例をあげると、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメチル基があげられる。

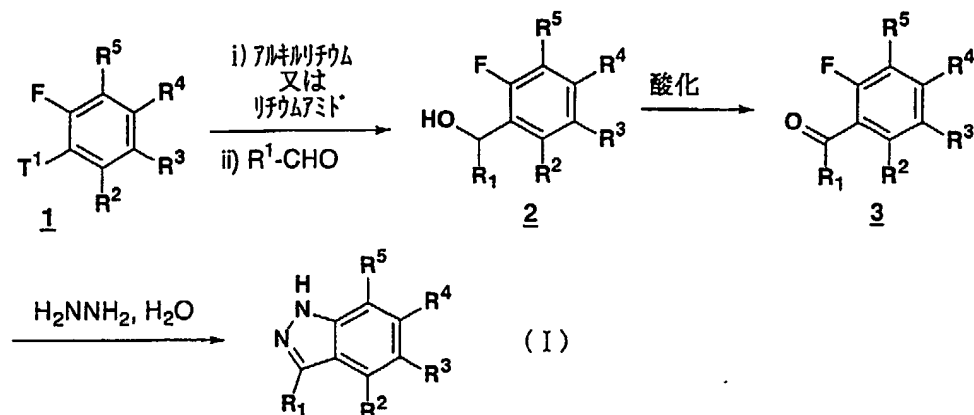
本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてさらに好ましい例をあげると、フッ素原子、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基などがあげられる。

[一般的合成法]

本発明にかかる前記式(I)で表わされる1H-インダゾール化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下の製造方法1~40の反応スキームにおいて用いるRは C_{1-8} アルキル基を意味する。 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記定義とそれぞれ同意義を意味する。 R^3 は式-L-X-Y〔式中、L、XおよびYは前記定義のL、XおよびYとそれぞれ同意義を示す。〕で表わされる基を意味する。 T^1 は水素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 T^2 はハロゲン原子を意味する。 T^3 はスルホネートまたはハロゲン原子を意味する。 T^4 はヘテロ原子(酸素原子、窒素原子または硫黄原子)を意味する。Proは保護基を意味する。Qは C_{1-8} アルキル基を意味する。 Q^1 、 Q^2 および Q^3 はそれぞれ独立して C_{1-8} アルキル基を意味する。または、 Q^1 および Q^2 は結合して一緒になり環を形成していてもよいことを意味する。 Q^4 および Q^5 はそれぞれ独立に式-Y〔式中のYは前記定義と同意義を示す。〕で表わされる基を意味する。 R^{1a} は式 R^1 〔式中の R^1 は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる基を意味する。 R^{19} は前記定義の R^2 、

R^4 または R^5 で表わされる基と同意義を意味する。p は 0、1、2 または 3 の整数を意味する。

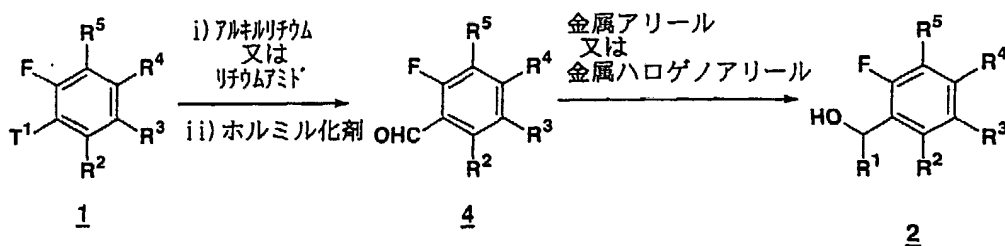
製造方法 1



化合物 (I) は、フルオロベンゼン 1 をアルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、アリールアルデヒドを反応させることによりアルコール 2 とし、酸化してケトン 3 とした後に、ヒドラジンでインダゾール環を開環させることで、製造することができる。フルオロベンゼン 1 を金属アリールへと交換するアルキルリチウムとしては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて *N, N, N', N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルフォスホラミド等の添加剤を加えることができる。また、リチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。化合物 2 のアルコールを酸化する酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、三酸化硫黄・ピリジン錯体、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファツト酸化等を行うこともできる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その

他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常 -78°C ないし溶媒の還流温度である。化合物3を、ヒドラジン-水和物で環化させる反応は、無溶媒で行うこともできるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他ピリジン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン等があげられる。ヒドラジン-水和物の使用量は、原料に対し2ないし20等量である。反応温度は、通常 0°C ないし溶媒の還流温度である。

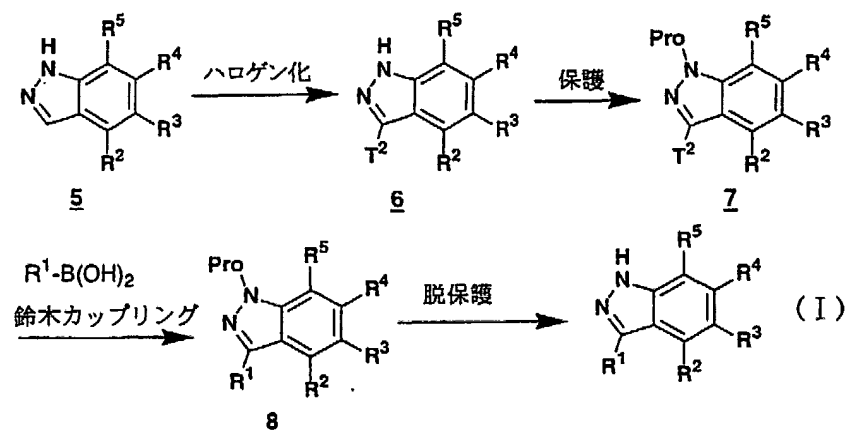
製造方法2



化合物2は、製造方法2によっても製造できる。フルオロベンゼン1を、製造方法1に従い金属アリールとし、ホルミル化剤と反応させることにより、化合物4を製造できる。ホルミル化剤としては、例えばジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、 -78°C ないし室温である。化合物2は、化合物4に金属アリールまたは金属ハロゲンアリールを反応させることで製造できる。金属アリールまたは金属ハロゲンアリールは、例えばハロゲンアリールをアルキルリチウム、マグネシウム、亜鉛等を用いて、アリールリチウムまたは金属ハロゲンアリールとすることで容易に調整することができる。アルキルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて*N*, *N*, *N'*, *N'*

ーテトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルフォスフォラミド等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、 -78°C ないし室温である。

製造方法 3



化合物 (I) は、インダゾール化合物 5 の 3 位をハロゲン化して化合物 6 とし、1 位を保護して化合物 7 とした後、アリールボロン酸と鈴木カップリングさせて化合物 8 とし、1 位の脱保護を行うことによって製造できる。3 位のハロゲン化試薬としては、例えば *N*-プロモスクシイミド、*N*-ヨードスクシイミド、*N*-クロロスクシイミド、臭素等が用いられ、必要に応じて 2, 2'-アゾジイソプロピルブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤を加えることができる。ハロゲン化試薬の使用量は、原料に対して 1.05 ないし 1.2 当量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

1 位の保護基としては、例えば *tert*-ブチルオキシカルボニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基等が上げられる。*tert*-ブチルオキシカルボニル基および *p*-トルエンスルホニル基の導入は、塩

基の存在下、化合物6とジ-*tert*-ブチルジカーボネートあるいは

ートル
エン
スルホニルクロリドと反応させることにより達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、4-*N*, *N*-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

トリフェニルメチル基およびメトキシメチル基の導入は、塩基の存在下、化合物6とクロロトリフェニルメタンあるいはクロロメチルメチルエーテルと反応させることにより達成される。塩基は特に限定されないが、水素化ナトリウム、カリウム*tert*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、-20℃ないし溶媒の還流温度である。

鈴木カップリングに用いるアリールボロン酸は、市販されているものは購入し、市販されていないものは定法に従い容易に調製することができる。アリールボロン酸の調整は、例えばハロゲノアリールをアルキルリチウム、マグネシウム、亜鉛等を用いて、アリールリチウムまたは金属ハロゲノアリールとした後、ホウ酸トリアルキルと反応させてホウ酸エステルとした後、加水分解することで得られる。アルキルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて*N*, *N*, *N'*, *N'*-тетраметилетилендјамин、ヘキサメチルフォスフォラミド等の添加剤を加えることができる。アリールリチウムとホウ酸トリアルキルとを反応させてホウ酸エステルとした後の加水分解は、水を添加することでも行えるが、塩酸、硫酸等の酸を用いることもできる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であ

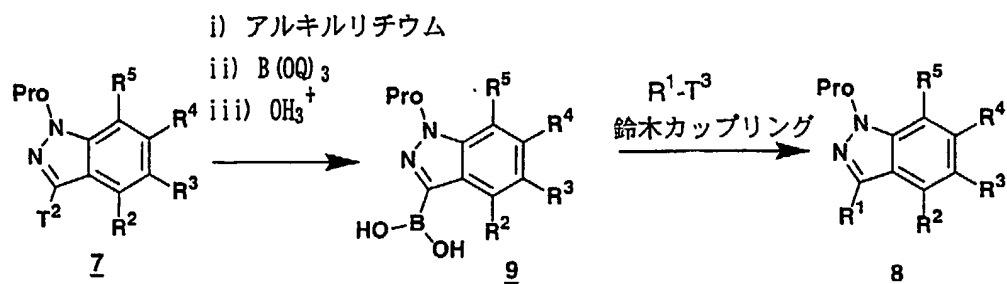
れば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。鈴木カップリングに用いるアリールボロン酸の使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム(I I)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。必要に応じて、触媒の2倍モルのホスフィン配位子、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、2-(ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルフォスフィノ)ピフェニル、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム等が上げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

tert-ブチルオキシカルボニル基およびトリフェニルメチル基の脱保護は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、チオフェノール、トリ-*is*o-プロピルシラン等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他アニソール等があげられる。反応温度は -20°C あるいは溶媒の還流温度である。また、*tert*-ブチルオキシカルボニル基および

-トルエンシルホニル基の脱保護は、塩基により容易に達成される。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が上げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。メトキシメ

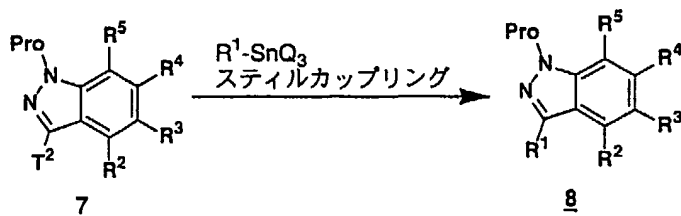
チル基の脱保護は、酸で処理した後に、残存するアミナールをアンモニア水で処理することにより達成される。

製造方法 4



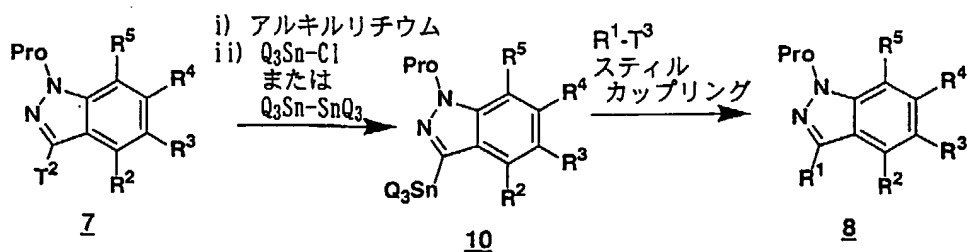
化合物 8 は、化合物 7 をボロン酸 9 へと変換した後、アリールハライドないしはアリールスルホネートと鈴木カップリングすることでも得られる。ボロン酸 9 は化合物 7 をアリールリチウムとした後、ホウ酸トリアルキルと反応させてホウ酸エステルとした後、加水分解することによって得られる。化合物 7 をアリールリチウム化するアルキルリチウムとしては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて *N*, *N*, *N'*, *N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルフォスホラミド等の添加剤を加えることができる。アリールリチウムとホウ酸トリアルキルとを反応させてホウ酸エステルとした後の加水分解は、水を添加することでも行えるが、塩酸、硫酸等の酸を用いることもできる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。化合物 8 は、ボロン酸 9 と、アリールハライドないしはアリールスルホネートとを、製造方法 3 の条件で鈴木カップリングすることで、製造できる。

製造方法 5



化合物 8 は、製造方法 5 に示す様に、スティルカップリングでも製造できる。スティルカップリングに用いるアリールトリアルキルスズは、市販されているものは購入し、市販されていないものは容易に調製することができる。アリールトリアルキルスズの調整は、例えばハロゲノアリールをアルキルリチウムやマグネシウム、亜鉛等を用いて、アリールリチウムまたは金属ハロゲノアリールとした後、クロロトリアルキルチンないしヘキサアルキルジチンと反応させることで得られる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。スティルカップリングに用いられるアリールトリアルキルスズの使用量としては、原料に対して 1 ないし 3 当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム (I)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約 5 % モルである。必要に応じて、触媒の 2 倍モルのホスフィン配位子、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、2- (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル、トリフェニルホスフィンを加えることができる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

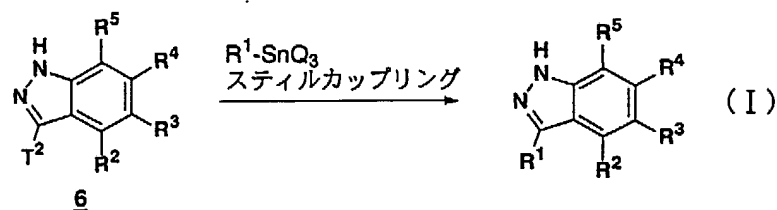
製造方法 6



化合物 8 は、化合物 7 を錫化合物 10 へと変換した後、アリールハライドないしはアリールスルホネートとスティルカップリングすることでも得られる。錫化合物

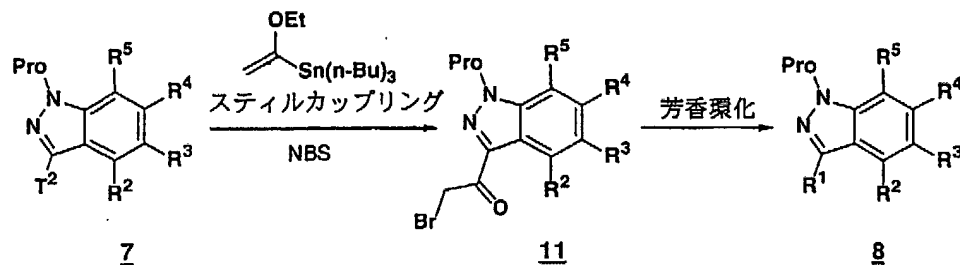
10は、化合物7を製造方法4と同様の条件でアリールリチウムとした後、クロロトリアルキルチンないしヘキサアルキルジチンと反応させることで得られる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。化合物8は、錫化合物10とアリールハライドないしはアリールスルホネートとを、製造方法5の条件でスティルカップリングすることで、製造できる。

製造方法7



化合物(I)は、製造方法7で示す様に、1位が無保護の化合物6に対して、製造方法5の条件でスティルカップリング行うことでも製造できる。

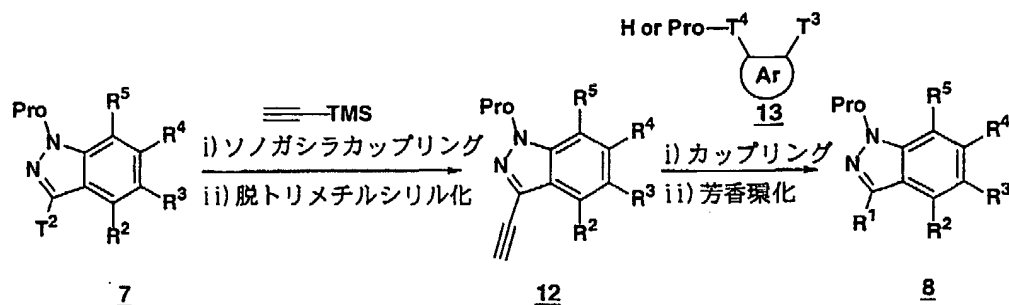
製造方法8



化合物8は、製造方法8に示す様に、トリブチル(1-エトキシビニル)スズをスティルカップリングさせ、*N*-プロモスクシミドでプロモアセチル11とした後、芳香環化させることでも製造できる。スティルカップリングに用いるトリブチル(1-エトキシビニル)スズは、市販されているものを購入した。トリブチル(1-エトキシビニル)スズの使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等が好ましい。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されな

いが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。ブロム化は、溶媒をテトラヒドロフランあるいはジオキサンに交換し、約1当量の*N*-ブロモスクシミドを加えることで達成される。化合物11の芳香環化は例えば2-アミノピリジン、チオウレア等を塩基の存在下に反応させることで達成される。塩基としては、特に限定されないが、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。通常反応温度は、0℃および溶媒の還流温度である。

製造方法9



化合物8は、製造方法9に示す様に、化合物7にトリメチルシリルアセチレンをソノガシラカップリングさせた後、脱トリメチルシリル化を行い化合物12とし、続いてオルト位に水酸基、アミノ基あるいはチオール基（これらの置換基はいずれも保護基によって保護されていても良い）を持つハロゲン化芳香環化合物13とカップリングさせ、同条件下で芳香環化（保護基で保護されているものについては脱保護を行なった後）させることで製造できる。ソノガシラカップリングに用いるトリメチルシリルアセチレンは、市販されているものを購入した。トリメチルシリルアセチレンの使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えば酢酸パラジウム（II）、ジクロロピスト

リフェニルホスフィンパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約10%モルである。必要に応じて、触媒と同量ないし2倍量の添加剤、例えばよう化銅(I)、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、特に限定されないが例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン等があげられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

脱トリメチルシリル化はフッ素アニオンあるいは酸で容易に達成できる。フッ素アニオンとしてはフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化セシウム等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等が上げられる。反応温度は-20℃ないし溶媒の還流温度である。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が上げられる。反応温度は-20℃あるいは溶媒の還流温度である。

化合物13は、市販されているものは購入し、市販されていないものは水酸基、アミノ基あるいはチオール基を持つ芳香環化合物のヘテロ原子を保護した後、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、ハロゲン化させることで製造できる。

T⁴の保護基としては、例えば *tert*-ブチルオキシカルボニル基、ピバロイル基、メトキシメチル基等が上げられる。これらの導入は、水酸基、アミノ基あるいはチオール基を持つ芳香環化合物に、塩基の存在下、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート、ピバロイルクロリドあるいはクロロメトキシメチルを反応させることに

より達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、4-*N*, *N*-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

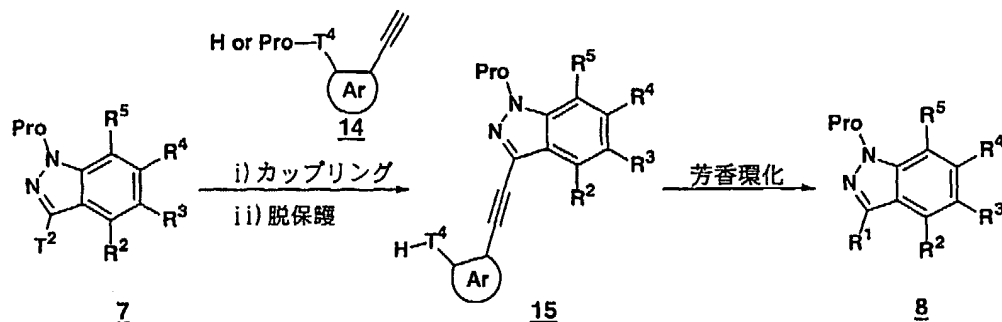
T⁴を保護した芳香環化合物を、金属アリールへと変換するアルキルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムとし、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて*N*, *N*, *N*′, *N*′-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルフォスフォラミド等の添加剤を加えることができる。またリチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、*N*-ヨードスクシイミド、臭素、*N*-ブロモスクシイミド等が好ましい。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、-78℃ないし室温である。

化合物12と13のカップリング反応に用いられる化合物13の使用量としては、原料12に対して1ないし2当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えば酢酸パラジウム(I I)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約10%モルである。必要に応じて、触媒と同量ないし2倍量の添加剤、例えばよう化銅(I)、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、特に限定されないが例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン等があげられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルム

アミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。化合物 13 のヘテロ原子が無保護の場合には、この条件下で芳香環化まで達成される。

化合物 13 のヘテロ原子が保護されている場合には、カップリングの後、脱保護を行ない、カップリングと同条件で、芳香環化が達成できる。T⁴の保護基の脱保護は、酸あるいは塩基により容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が上げられる。反応温度は-20℃あるいは溶媒の還流温度である。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が上げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

製造方法 10



化合物 8 は、製造方法 10 に示す様に、化合物 7 に化合物 14 をカップリングさせた後、脱保護して得られる化合物 15 を、芳香環化させることでも製造できる。化合物 14 の合成は、化合物 13 にトリメチルシリルアセチレンをソノガシラカップリングさせた後、脱トリメチルシリル化を行なうことで達成できる。ソノガシラカップリングに用いるトリメチルシリルアセチレンは、市販されているものを購入した。トリメチルシリルアセチレンの使用量としては、原料に対して 1 ないし 3 当

量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えば酢酸パラジウム (I I)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約 10 %モルである。必要に応じて、触媒と同量ないし 2 倍量の添加剤、例えばよう化銅 (I)、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、特に限定されないが例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン等があげられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

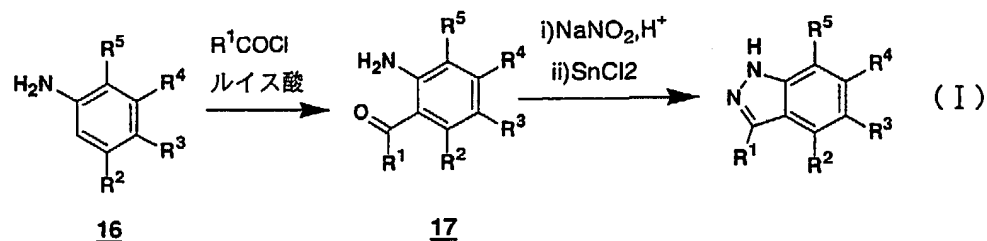
脱トリメチルシリル化はフッ素アニオンあるいは酸で容易に達成できる。フッ素アニオンとしてはフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化セシウム等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等が上げられる。反応温度は -20°C ないし溶媒の還流温度である。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が上げられる。反応温度は -20°C あるいは溶媒の還流温度である。

化合物 1 4 と 7 のカップリング反応における化合物 1 4 の使用量としては、原料 7 に対して 1 ないし 2 当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えば酢酸パラジウム (I I)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約 10 %モルである。必要に応じて、触媒と同量ないし 2 倍量の添加剤、例えばよう化銅 (I)、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、特に限定されないが例えばトリエチルアミン、ジ

イソプロピルアミン、ピペリジン等があげられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

T⁴の保護基の脱保護は、酸あるいは塩基により容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が上げられる。反応温度は-20℃あるいは溶媒の還流温度である。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が上げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。化合物15の芳香環化を、化合物7と化合物14とのカップリングと同条件で行うことで、化合物8が製造できる。

製造方法11

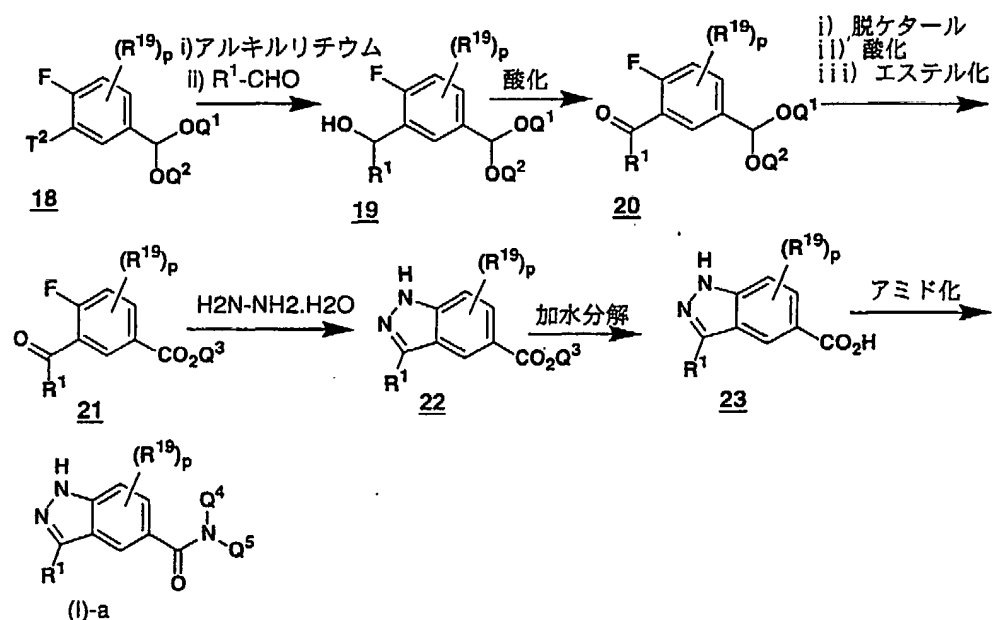


化合物(I)は、アニリン16とアリール酸クロリドを、フリーデルクラフト反応で反応させケトン17とし、アニリンをジアゾニウム塩とし、塩化錫で還元、閉環させることでも製造することができる。ケトン17を製造するフリーデルクラフト反応のルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム(III)、二塩化エチルアルミニウム等があげられる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒が好ましい。反応温度は通常、-50℃ないし溶媒の還流温度である。ケトン17のジアゾニウム塩化は、酸の存在下に亜硝酸ナトリウムを反応させ

ること達成される。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常 0℃ないし室温である。ジアゾニウム塩の還元、それに続くインダゾール環の閉環は、酸の存在下に塩化錫 (I I) を反応させることで達成される。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常 0℃ないし室温である。

以下に、側鎖部分の製造方法を含めた 3-アリールインダゾール化合物の具体的な製造方法を示すが、3-アリールインダゾール化合物の製造方法はこれに限定される物ではない。

製造方法 1 2



化合物 (I) - a は、オルト-ハロゲノフルオロベンゼン 18 をリチウムアリールとし、アリールアルデヒドを反応させることによりアルコール 19 とし、酸化してケトン 20 とした後に、アセタールをエステルへと変換し、ヒドラジンでインダゾール 22 とし、カルボン酸 23 に加水分解し、アミド化することで製造することができる。

オルト-ハロゲノフルオロベンゼン 18 をリチウムアリールへと変換するアル

キルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて*N*、*N*、*N'*、*N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルフォスフォラミド等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等が好ましい。反応温度は、-78℃ないし室温である。

アルコール19を酸化する酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、三酸化硫黄・ピリジン錯体、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファット酸化等で行うこともできる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常-78℃ないし溶媒の還流温度である。

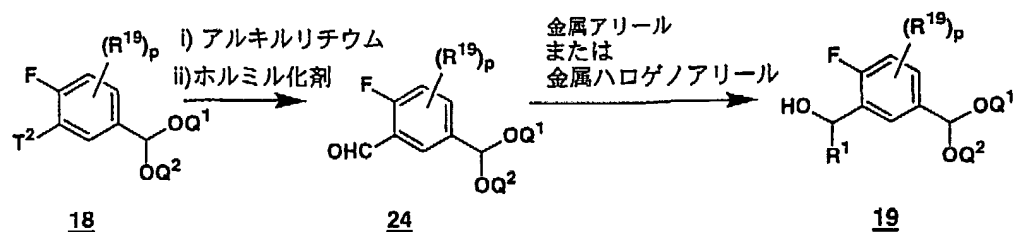
エステル21は、酸によるアルデヒドへの変換、カルボン酸への酸化、エステル化によって製造される。アルデヒドへの変換に用いる酸としては、特に限定されないが例えば*p*-トルエンスルホン酸、ピリジニウム・*p*-トルエンスルホネート、塩酸、硫酸等が上げられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他アセトン、テトラヒドロフラン等が上げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。アルデヒドのカルボン酸への酸化剤としては、例えばジョーンズ試薬、亜塩素酸ナトリウムがあげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が上げられる。通常0℃ないし溶媒の還流温度である。エステルへの変換は、例えば塩基の存在下に沃化アルキルと反応させるか、ジアゾメタンと反応させることで達成できる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

エステル 21 を、ヒドラジン—水和物で環化させる反応は、無溶媒で行うこともできるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他ピリジン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン等があげられる。ヒドラジン—水和物の使用量は、原料に対し 2 ないし 20 当量である。反応温度は、通常 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

エステル 22 の加水分解は、例えば水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水を用いることで容易に行える。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒が上げられる。反応温度は、通常 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

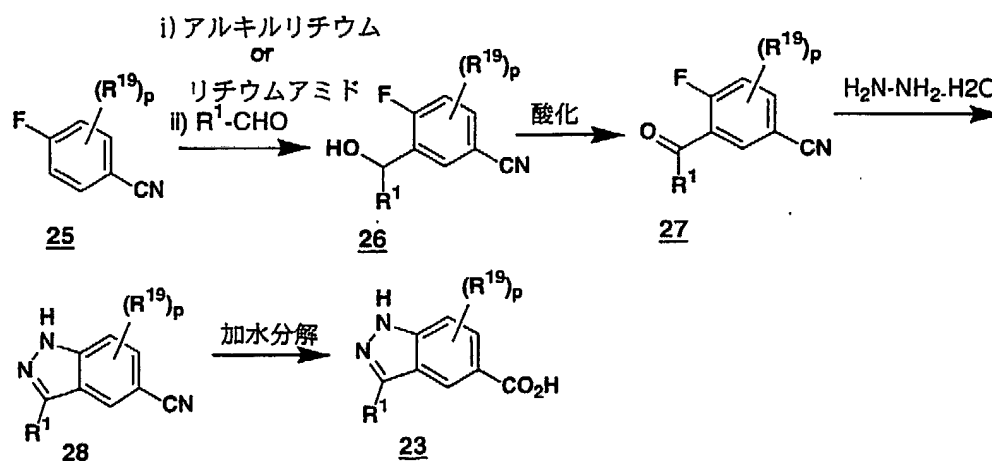
カルボン酸 23 のアミド化は、アミンおよび縮合剤を混合する事で達成される。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等があげられる。必要に応じて 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミド等を添加する事ができる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

製造方法 13



アルコール 19 は、オルト-ハロゲンフルオロベンゼン 18 を、製造方法 12 に従いリチウムアリールとし、ホルミル化剤と反応させることにより、アルデヒド 24 とした後、金属アリールないし金属ハロゲンアリールと反応させることでも製造できる。オルト-ハロゲンフルオロベンゼン 18 から、製造方法 12 に従って調整したリチウムアリールのホルミル化剤としては、例えばジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、 -78°C ないし室温である。アルデヒド 24 に反応させる金属アリールまたは金属ハロゲンアリールは、製造方法 2 に従って容易に調整することができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、 -78°C ないし室温である。

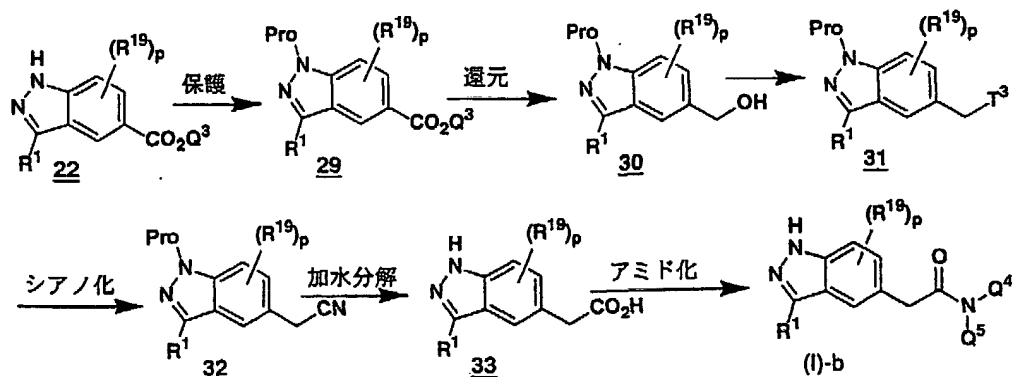
製造方法 14



カルボン酸 23 は、フルオロベンゼン 25 をアルキルリチウムないしはリチウムアミド等でリチウムアリールとし、アリールアルデヒドを反応させることによりアルコール 26 とし、酸化してケトン 27 とした後に、ヒドラジンでインダゾール 28 とし、ニトリルを加水分解する事でも製造することができる。

フルオロベンゼン 25 をリチウムアリアルへと変換するアルキルリチウムとしては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて *N, N, N', N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルフォスフォラミド等の添加剤を加えることができる。また、リチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。アルコールの酸化、およびヒドラジン・一水和物を用いてのインダゾール環の開環を製造方法 12 に準じて行うことで、化合物 28 が製造できる。化合物 28 のニトリルの加水分解は、酸またはアルカリを用いて達成される。酸としては塩酸、含水硫酸等があげられる。無溶媒でも反応できるが、溶媒を用いる場合としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他酢酸等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

製造方法 15

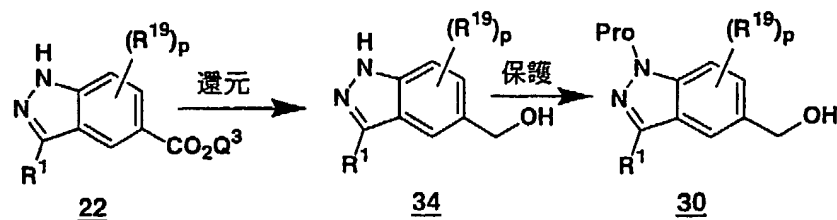


化合物 (I) - b は、製造方法 12 で製造されたエステル 22 の 1 位を保護して

化合物 29 とした後、還元してアルコール 30 とし、スルホネートあるいはハロゲン 31 とした後に、シアノ化合物 32、カルボン酸 33 へと変換し、アミド化する事で製造できる。エステル 22 に導入する 1 位の保護基としては、例えば *tert*-ブチルオキシカルボニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基等が上げられる。*tert*-ブチルオキシカルボニル基および *p*-トルエンスルホニル基の導入は、塩基の存在下、エステル 22 とジ-*tert*-ブチルジカーボネートあるいは *p*-トルエンスルホニルクロリドと反応させることにより達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、4-*N*, *N*-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他ピリジン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常 0℃ ないし溶媒の還流温度である。トリフェニルメチル基およびメトキシメチル基の導入は、塩基の存在下、エステル 22 とクロロトリフェニルメタンあるいはクロロメチルメチルエーテルと反応させることにより達成される。塩基は特に限定されないが、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ピリジン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、-20℃ ないし溶媒の還流温度である。化合物 29 のエステルの還元剤としては、例えば水素化ジ-*i*so-ブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、-20℃ ないし溶媒の還流温度である。アルコール 30 のスルホネートへの変換は、塩基の

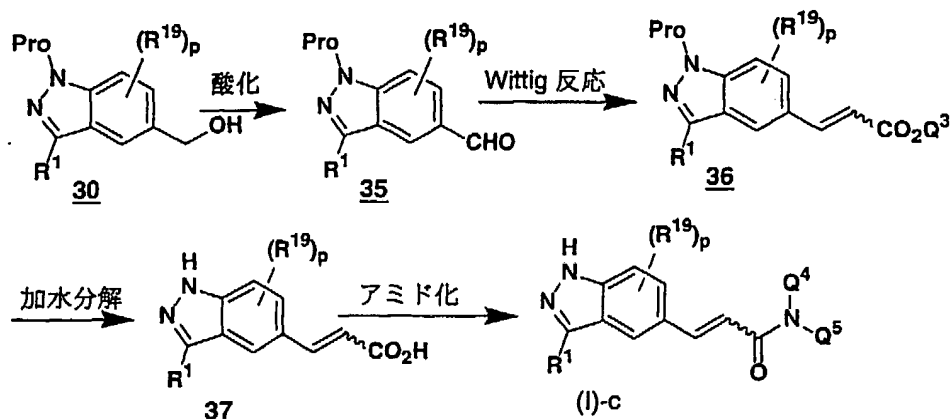
存在下、塩化スルホニルと反応させることで達成される。塩化スルホニルとしては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化 *p*-トルエンスルホニル等があげられる。塩基は、特に限定されないが、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒その他ピリジン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、 -20°C ないし溶媒の還流温度である。反応をトリエチルアミン存在下に、ジクロロメタン中で長時間行うことで、クロライドを得ることができる。さらにスルホネートおよびクロライドは、室温下にアセトン中で約 1.1 当量の沃化ナトリウムと反応させることで、アイオダイドに変換する事ができる。ニトリル 32 は、スルホネートあるいはハロゲン化物 31 とシアン化ナトリウム、あるいはシアン化カリウムを反応させることで得られる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられる。反応温度は、 -20°C ないし溶媒の還流温度である。ニトリル 32 の加水分解は、酸を用いて達成される。酸としては塩酸、含水硫酸等があげられる。無溶媒でも反応できるが、溶媒を用いる場合としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他酢酸等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。この時、保護基も同時に除去される。カルボン酸 33 のアミド化を、製造方法 12 に準じて行うことで、化合物 (I) -b を製造できる。

製造方法 16



化合物 30 は、製造方法 12 で製造された 1 位が無保護のエステル 22 を還元した後に、1 位を保護することでも製造できる。エステル 22 の還元を、製造方法 15 に準じて行うことで、アルコール 34 が製造できる。アルコール 34 の 1 位へ、製造方法 15 に準じて保護基を導入して、化合物 30 が製造できる。

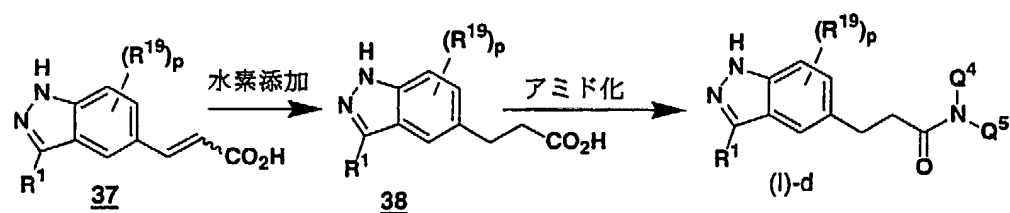
製造方法 17



化合物 (I) - c は、製造方法 15 で製造されたアルコール 30 を酸化してアルデヒド 35 とし、Wittig 反応でエステル 36 とした後、カルボン酸 37 へと変換し、アミド化することで製造できる。アルコール 30 を酸化する酸化剤としては、例えば二酸化マンガ、三酸化硫黄・ピリジン錯体、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファット酸化等を行うこともできる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常 -78℃ ないし溶媒の還流温度である。アルデヒド 30 に対する Wittig 反応の試薬としては、例えばトリエチルホスホノアセテート、ジフェニルホスホノ酢酸エチル、臭化トリフェニルホスホニウム酢酸エチル等があげられる。塩基としては、特に限定されないが、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエ

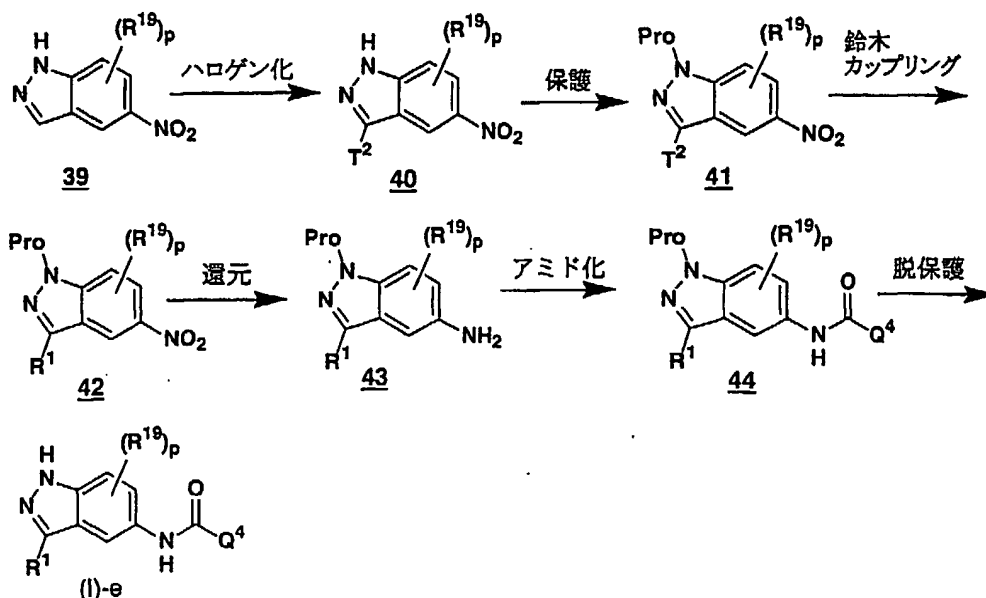
チルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし室温である。エステル36の加水分解を、製造方法12に準じて行うことで、同時に1位の保護基が脱保護され、カルボン酸37が製造できる。カルボン酸37のアミド化を、製造方法12に準じて行うことで、化合物(I)-cが製造できる。

製造方法18



化合物(I)-dは、製造方法17で製造されたカルボン酸37を水素添加した後、アミド化することで製造できる。カルボン酸37のオレフィンの水素添加の試薬としては、特に限定されないが、例えばパラジウム-炭素、酸化白金、水酸化パラジウム-炭素等があげられる。水素の圧力は1ないし5気圧である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。カルボン酸38のアミド化を、製造方法12に準じて行うことで、化合物(I)-dが製造できる。

製造方法19



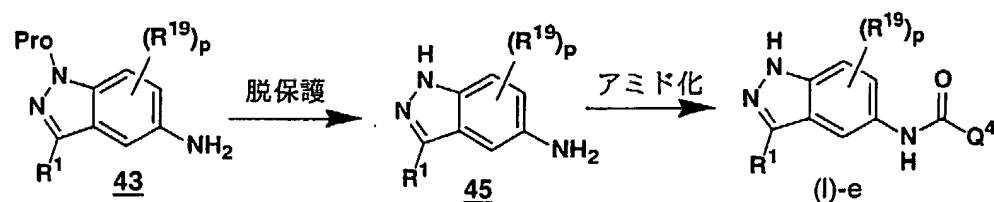
化合物 (I) - e は、化合物 39 の 3 位をハロゲン化して化合物 40 とし、1 位を保護して化合物 41 とした後、アリールボロン酸と鈴木カップリングさせて化合物 42 とし、還元してアニリン 43 とし、アミド化して化合物 44 とした後、1 位の脱保護を行うことによって製造できる。化合物 39 の 3 位のハロゲン化試薬としては、例えば *N*-ブロモスクシイミド、*N*-ヨードスクシイミド、*N*-クロロスクシイミド、臭素等が用いられ、必要に応じて 2, 2'-アゾジイソプロピルブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤を加えることができる。ハロゲン化試薬の使用量は、原料に対して 1.05 ないし 1.2 当量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。化合物 40 に導入する 1 位の保護基としては、例えば *tert*-ブチルオキシカルボニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリフェニルメチル基等が上げられる。*tert*-ブチルオキシカルボニル基および *p*-トルエンスルホニル基の導入は、塩基の存在下、化合物 40 とジ-*tert*-ブチルジカーボネートあるいは *p*-トルエンスルホニルクロリドを反応させることにより達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミ

ン、4-*N*, *N*-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他ピリジン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。トリフェニルメチル基の導入は、塩基の存在下、化合物40とクロロトリフェニルメタンを反応させることにより達成される。塩基は特に限定されないが、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、-20℃ないし溶媒の還流温度である。化合物41の鈴木カップリングに用いるアリールボロン酸は、市販されているものは購入し、市販されていないものは製造方法3に従って容易に調製することができる。アリールボロン酸の使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム (I I)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。必要に応じて、触媒の2倍モルのホスフィン配位子、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、2- (ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルフォスフィノ) ビフェニル、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム等が上げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。化合物42のニトロ基を還元する方法としては、

例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネー-ニッケル等を触媒にした水素添加、その他塩化錫（II）還元、鉄-塩化アンモニウム還元等が用いられる。水素添加の溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。水素添加の触媒の使用量は、原料に対し重量で5%~20%である。水素の圧力は、通常常圧ないし5気圧である。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。塩化錫（II）還元の溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、トルエン等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。鉄-塩化アンモニウム還元の溶媒としては、含水メタノール、含水エタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。鉄の使用量は、原料に対し3から10当量である。塩化アンモニウムの使用量は、原料に対し重量で10%~20%である。反応温度は通常溶媒の還流温度である。アニリン43のアミド化は、カルボン酸および縮合剤を混合する事で達成される。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等があげられる。必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミド等を添加する事ができる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。また、アニリン43のアミド化は、塩基の存在下に酸クロライドを反応させることでも達成される。塩基としては特に限定はされないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等があげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、

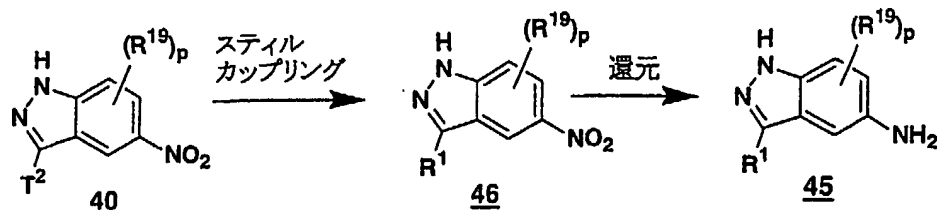
エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常 -78°C ないし溶媒の還流温度である。アミド44を脱保護する条件は、*tert*-ブチルオキシカルボニル基およびトリフェニルメチル基の脱保護の場合は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、チオフェノール、トリ-*i*so-プロピルシラン等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒その他アニソール等があげられる。反応温度は -20°C あるいは溶媒の還流温度である。また、*tert*-ブチルオキシカルボニル基および*p*-トルエンシルボニル基の脱保護の場合は、塩基により容易に達成される。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が上げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

製造方法20



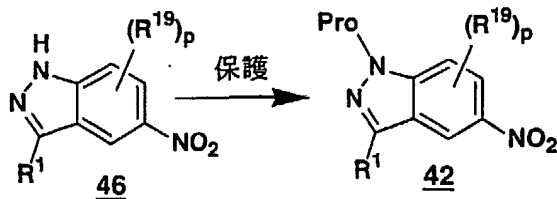
化合物(I)-eは、製造方法19で製造されたアニリン43の保護基を、製造方法19に準じて脱保護して化合物45とした後に、製造方法19の縮合剤を用いたアミド化に準じて、アミド化することでも製造できる。

製造方法21

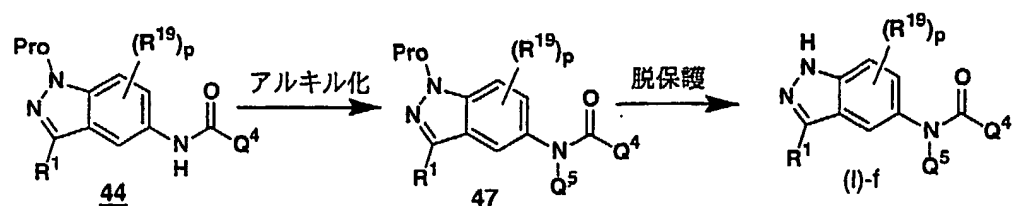


アニリン 45 は、製造方法 19 で製造された 1 位が無保護のニトロ体 40 にスティールカップリングを行って化合物 46 とした後、ニトロ基を還元する事でも製造できる。ニトロ体 40 のスティールカップリングに用いるアリールトリアルキルスズは、市販されているものは購入し、市販されていないものは製造方法 5 に従って容易に調製することができる。アリールトリアルキルスズの使用量としては、原料に対して 1 ないし 3 当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム (I I)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約 5 % モルである。必要に応じて、触媒の 2 倍モルのホスフィン配位子、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、2- (ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルフォスフィノ) ビフェニル、トリフェニルホスフィンを加えることができる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。ニトロ体 46 の還元を、製造方法 19 に準じて行うことでアニリン 45 を製造できる。

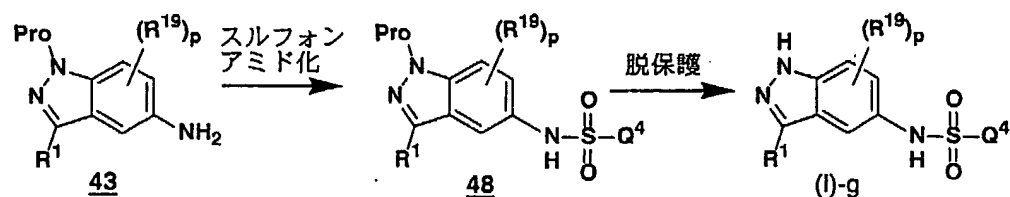
製造方法 22



化合物 42 は、製造方法 21 で製造された化合物 46 に、製造方法 19 に準じて保護基を導入する事でも製造できる。

製造方法 2 3

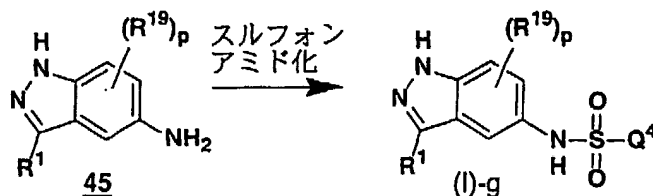
化合物 (I) - f は、製造方法 1 9 で製造されたアミド 4 4 を、アルキル化して *N*-アルキルアミド 4 7 とした後、脱保護することで製造できる。アミド 4 4 のアルキル化は、塩基の存在化、ハロゲンアルキルと反応させることで達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、水酸化カリウム等があげられる。溶媒としては反応を阻害しない物であれば、特に限定されないが、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、その他ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等があげられる。反応温度は、通常 0℃ から溶媒の還流温度である。*N*-アルキルアミド 4 7 の脱保護を、製造方法 1 9 に準じて行うことで化合物 (I) - f が製造できる。

製造方法 2 4

化合物 (I) - g は、製造方法 1 9 で製造されたアニリン 4 3 をスルホンアミド 4 8 とした後、脱保護することで製造できる。アニリン 4 3 のスルホンアミド化は、塩基の存在下に塩化スルホニルと反応させることで達成される。塩基としては、特に限定されないが、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ピリジン等があげられる。塩化スルホニルの使用量は原料に対して 1.1 ないし 1.5 当量である。反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、

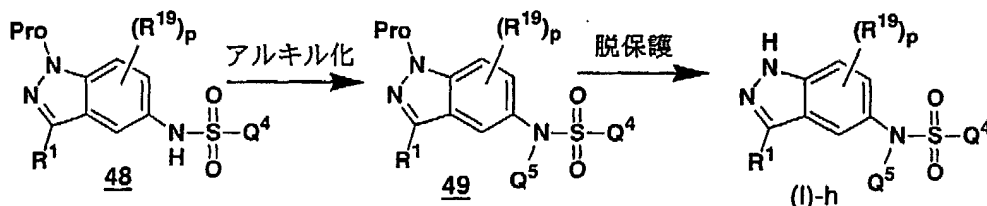
その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は通常0℃から室温である。スルホンアミド48の脱保護を、製造方法19に準じて行うことで化合物(I)-gが製造できる。

製造方法25



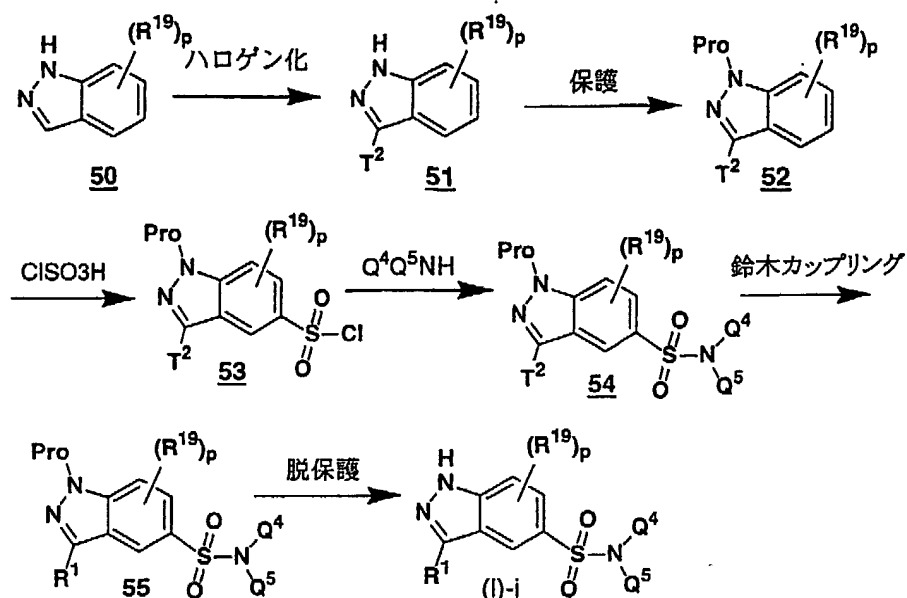
化合物(I)-gは、製造方法21で製造された1位が無保護のアニリン45を、製造方法24に準じてスルホンアミド化することでも製造できる。

製造方法26



化合物(I)-hは、製造方法24で製造されたスルホンアミド48を、アルキル化した後、脱保護することで製造できる。スルホンアミド48のアルキル化は、塩基の存在下、ハロゲンアルキルと反応させることで達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、トリエチルアミン等があげられる。溶媒としては反応を阻害しない物であれば、特に限定されないが、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、その他ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等があげられる。反応温度は、通常0℃から溶媒の還流温度である。スルホンアミド49の脱保護を、製造方法19に準じて行うことで化合物(I)-hが製造できる。

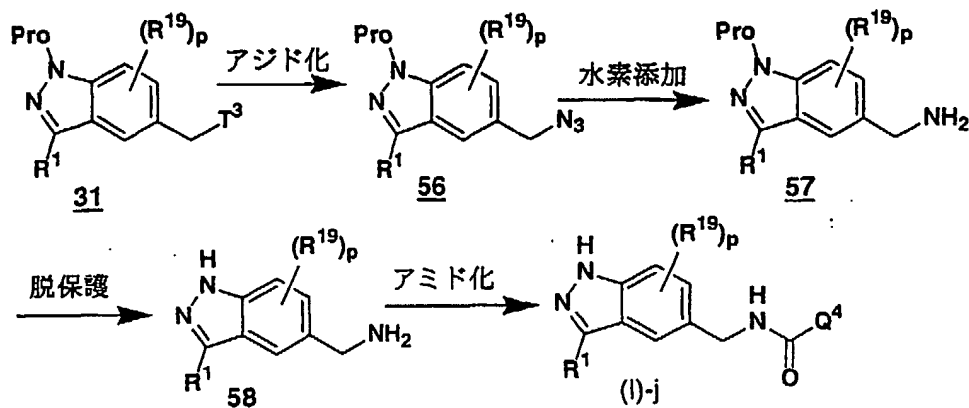
製造方法27



化合物 (I) - i はインダゾール 50 を、製造方法 19 に準じてハロゲン化、保護基の導入を行い化合物 52 とし、クロロ硫酸と反応させて塩化スルホニル 53 とし、スルホンアミド 54 とした後、鈴木カップリングで化合物 55 とし、脱保護することで製造できる。塩化スルホニル 53 は、ハロゲン体 52 に 1 ないし 2 当量のクロロ硫酸を反応させることで得られる。溶媒は、反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒があげられる。反応温度は、通常 0℃ ないし室温である。塩化スルホニル 53 のスルホンアミド化は、塩基の存在下にアミンと反応させることで達成される。塩基としては、アミンそのものを過剰に使いアミン自身を塩基とすることもできるが、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を添加することもできる。反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は通常 0℃ から室温である。スルホンアミド 54 とアリールボロン酸との鈴木カップリングを、製造方法 19 に準じて行うことで化合物 55 が製造でき、化合物 55 の脱保護を製造方法 19 に準じて行うことで、化合

物 (I) - i が製造できる。

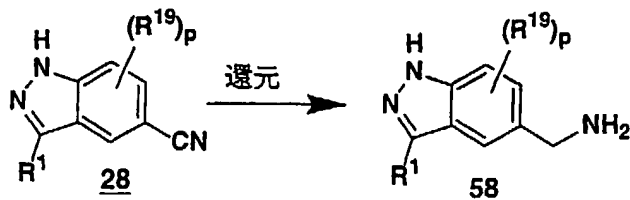
製造方法 28



化合物 (I) - j は、製造方法 15 で製造されたハライドあるいはスルホネート 31 をアジド化し、還元してアミン 57 とした後、脱保護して化合物 58 とし、アミド化を行うことで製造される。アジド 56 は、化合物 31 とアジ化ナトリウム、あるいはアジ化カリウムを反応させることで得られる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、 -20°C ないし溶媒の還流温度である。アジド 56 を還元する方法としては、例えばパラジウム-炭酸カルシウム、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネー-ニッケル等を触媒にした水素添加が用いられる。水素添加の溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。水素添加の触媒の使用量は、原料に対し重量で 5% ~ 20% である。水素の圧力は、通常常圧であるが、5 気圧まで加圧する事ができる。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。アミン 57 の 1 位の脱保護を、製造方法 3 に準じて行うことで化合物 58 が製造でき、化合物 58 のアミド化を、製造方法 19 の縮合剤を用いた

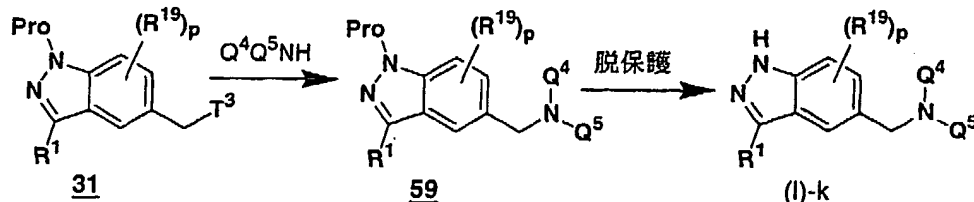
方法に準じて行うことで化合物 (I) - j が製造できる。

製造方法 2 9



製造方法 2 8 で得られる化合物 5 8 は、製造例 1 4 で製造できるニトリル 2 8 を還元することによっても製造できる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム等があげられる。必要に応じて、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、塩化コバルト、ラネーニッケル等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は、 -78°C ないし溶媒の還流温度である。

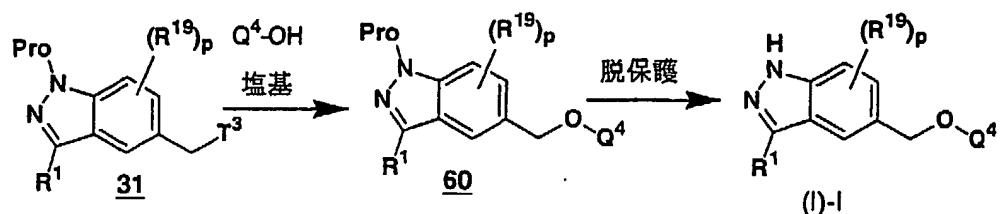
製造方法 3 0



化合物 (I) - k は、製造方法 1 5 で得られたスルホネートないしハライド 3 1 をアミン 5 9 とした後、脱保護する事で製造できる。スルホネートないしハライド 3 1 のアミン化は、塩基の存在化、アミンと反応させることで製造される。塩基としては、反応させるアミンを過剰に用いてアミン自身を塩基とすることもできるが、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド等の塩基を添加する事もできる。溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン

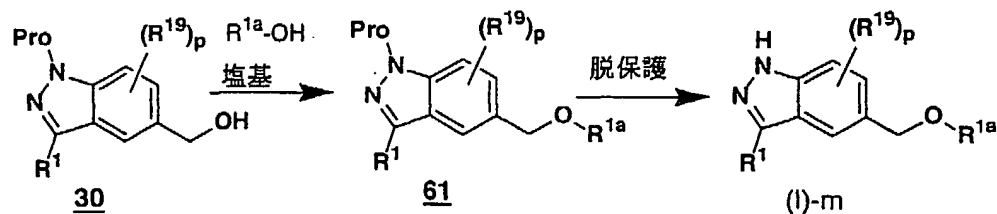
等があげられる。反応温度は、通常0℃から溶媒の還流温度である。アミン59の脱保護を、製造方法3に準じて行うことで化合物(I)-kが製造できる。

製造方法31



化合物(I)-lは、製造方法15で得られたスルホネートないしハライド31を塩基存在下にアルコールと反応してエーテル60とした後、脱保護する事で製造できる。スルホネートないしハライド31のエーテル化の塩基としては、特に限定されないが、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、酸化銀(I)等があげられる。溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないが、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等があげられる。反応温度は、通常0℃から溶媒の還流温度である。エーテル60の脱保護を、製造方法3に準じて行う事で化合物(I)-lを製造できる。

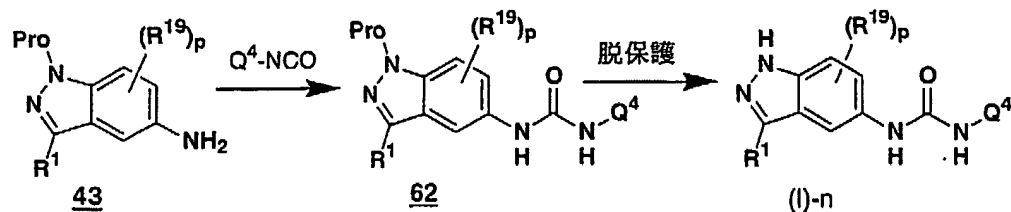
製造方法32



化合物(I)-mは、製造方法15で得られたアルコール30とアリアルアルコールとを、光延反応で反応させてアリアルエーテル61とした後、脱保護する事で製造できる。化合物61は、アルコール30とアリアルアルコールを、例えばトリフェニルホスフィンと、ジエチルアゾジカルボキシレートないしジイソプロピルアゾジカルボキシレート存在下に反応させることで、製造される。溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないが、塩化メチレン、クロロホルム等のハ

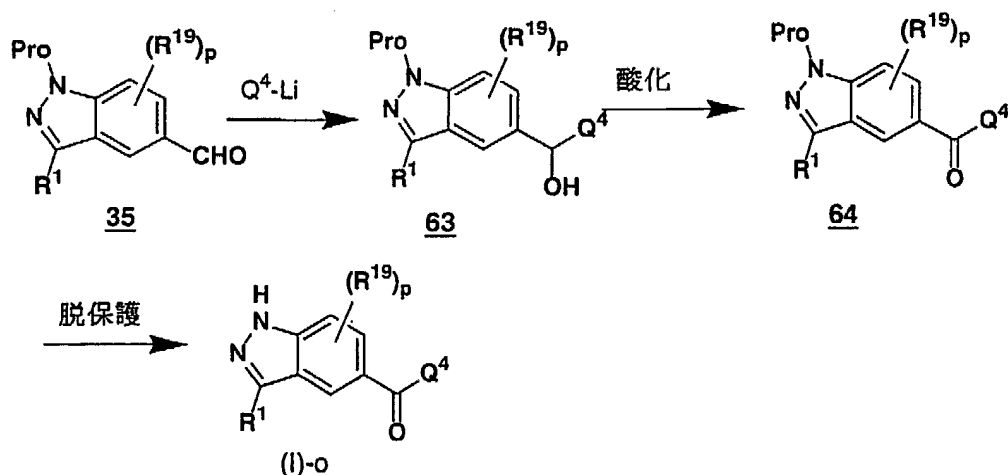
ロゲン系炭化水素溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。反応温度は、通常0℃から室温である。化合物61の脱保護を、製造方法3に準じて行うことで化合物(I)-mを製造できる。

製造方法33



化合物(I)-nは、製造方法19で得られたアニリン43を、イソシアネートと反応して尿素62とした後、脱保護する事で製造できる。アニリン43の尿素化の溶媒としては、反応を阻害しない物であれば特に限定されないが塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等があげられる。反応温度は、通常0℃から溶媒の還流温度である。尿素62の脱保護を、製造方法19に準じて行うことで化合物(I)-nが製造できる。

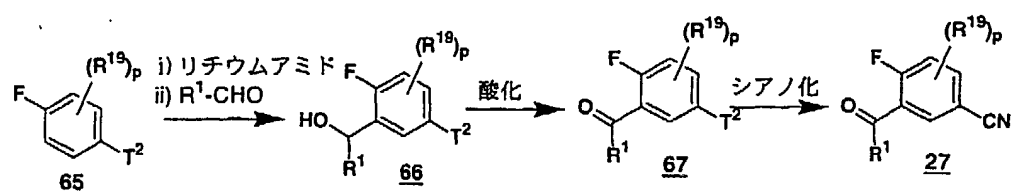
製造方法34



化合物(I)-oは、製造方法17で得られたアルデヒド35をアルキルリチウム、グリニア試薬、金属アリールあるいは金属ハロゲンアリールと反応させ、アル

コール63とし、酸化してケトン64とした後、脱保護する事で製造できる。アルデヒド35に反応させるアルキルリチウムは、市販の物を購入した。グリニア試薬は、アルキルハライドとマグネシウムを用いて調製できる。また、金属アリールあるいは金属ハロゲンアリールは市販の物は購入し、市販されていない物は製造方法3に従い容易に調製できる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、 -78°C ないし室温である。アルコール63を酸化する酸化剤としては、例えば二酸化マンガ、三酸化硫黄・ピリジン錯体、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファット酸化等を行うこともできる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常 -78°C ないし溶媒の還流温度である。ケトン64の脱保護を、製造方法3に準じて行う事で化合物(I)-oが製造できる。

製造方法35

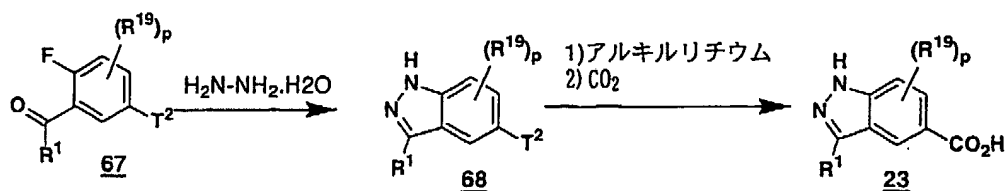


製造方法14で得られる化合物27は、フルオロベンゼン65をリチウムアミド等でリチウムアリールとし、アリールアルデヒドを反応させることによりアルコール66とし、酸化してケトンとした後に、 T^2 をシアノ化することによっても製造することができる。

フルオロベンゼン65をリチウムアリールへと変換するリチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば

特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。アルコール66の酸化は製造方法12に準じて行うことで化合物67が製造できる。化合物67をニトリル27へと変換する試薬としては、シアン化亜鉛、シアン化リチウム、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどと、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、パラジウムジアセテートなどの遷移金属触媒を用い、場合によってはヨウ化銅または、トリフェニルホスフィンや1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンなどのホスフィンリガンドを触媒量加えて反応を行う。用いる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、プロピオンニトリル、アセトニトリル等が好ましい。反応温度は 80°C から 150°C の範囲が好ましい。また、シアン化銅と化合物67をジメチルホルムアミドやN-メチルピロリドンなどの溶媒中で 140°C から 200°C の範囲で反応させることによってもニトリル27が製造できる

製造方法36



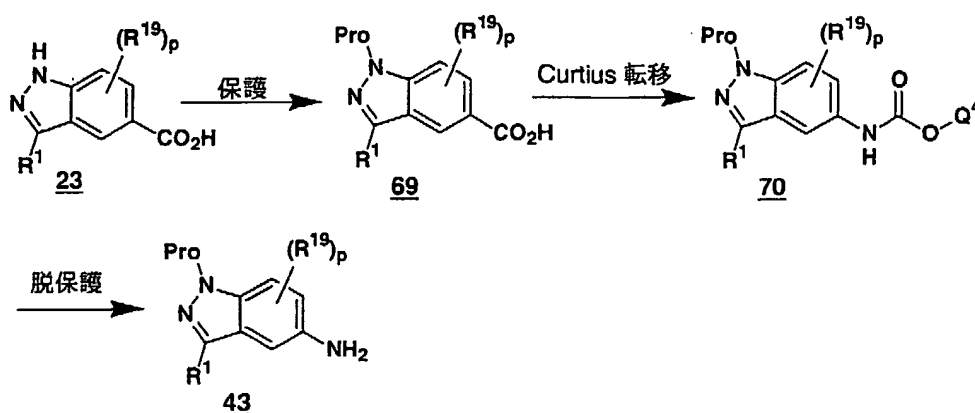
製造方法12で得られるカルボン酸23は、製造方法35で得られる化合物67をヒドラジンでインダゾール68とした後、アルキルリチウムでリチウムアリアルとし、二酸化炭素と反応させることでも製造できる。

化合物67とヒドラジン・一水和物を用いてのインダゾール環の開環は、製造方法12に準じて行うことにより、インダゾール68が製造できる。インダゾール68をリチウムアリアルへと変換するアルキルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて*N*, *N*, *N'*, *N'*-テトラメチルエチレンジアミン、

ヘキサメチルフォスフォラミド等の添加剤を加えることができる。

得られたリチウムアリアルと炭酸ガス、あるいはドライアイスを反応させることでカルボン酸 23 が製造できる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。

製造方法 37

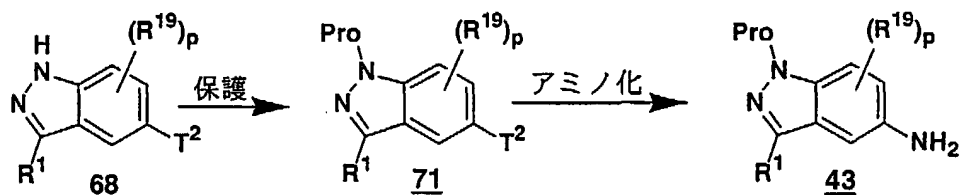


製造方法 19 で得られるアニリン 43 は、製造方法 12 で得られるカルボン酸 23 の 1 位を保護することにより化合物 69 とした後、Curtius 転移によりカーバメート 70 とし、カーバメートを脱保護することによっても製造できる。

1 位の保護基導入は製造方法 15 に準じて行うことにより、化合物 69 が製造できる。化合物 69 の Curtius 転移は、例えばジフェニルフォスフォルアジドとトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミンを用いてイソシアネートとした後にアルコールと反応させるか、チオニルクロライド、オキザリルクロライド等で酸クロライドとし、リチウムアジド、ナトリウムアジド、カリウムアジド等を用いてイソシアネートとした後にアルコールと反応させることで達成される。用いるアルコールは、特に限定されるものではないが、ベンジルアルコールや *tert*-ブタノールなどが特に好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等があげられる。通常反応温度は室温から溶媒の還流温度である。

カーバメート70の脱保護は、例えば *tert*-ブチルオキシカルボニル基の脱保護は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、チオフェノール、トリ-*iso*-プロピルシラン等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アニソール等があげられる。また、ベンジルオキシカルボニル基の脱保護は、水素添加により容易に達成される。水素添加の試薬としては、特に限定されないが、例えばパラジウム-炭素、酸化白金、水酸化パラジウム-炭素等があげられる。水素の圧力は1ないし5気圧である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

製造方法38

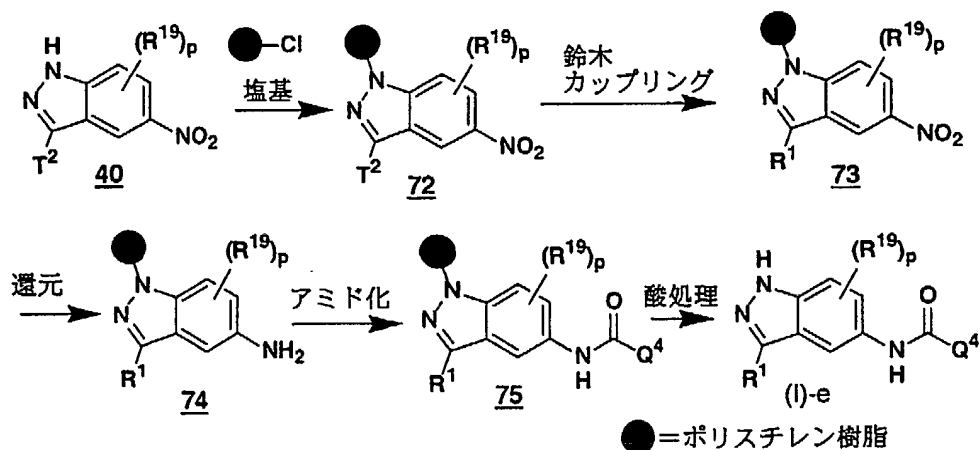


製造方法19で得られるアニリン43は、製造方法36で得られる化合物68の1位を保護することにより化合物71とした後、 T^2 をアミノ化することによっても製造できる。

化合物68の1位への保護基導入は、製造方法15に準じて行うことにより、化合物71が製造できる。化合物71のアミノ化に用いるパラジウム触媒としては、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、パラジウムジアセテート等が用いられ、ホスフィンリガンドとしては、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ナフチル、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリ（*tert*-ブチル）ホスフィン等が用いられ、塩基としては、ナトリウム *t*

tert-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム等が用いられる。用いるアンモニア等価体としては、特に限定はされないが、ベンゾフェノンイミンが好ましい。得られたイミン体の加水分解に用いる酸は、特に限定はされないが、希塩酸、希硫酸等が用いられる。反応に用いる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等が用いられる。通常反応温度は、室温から120℃である。

製造方法39

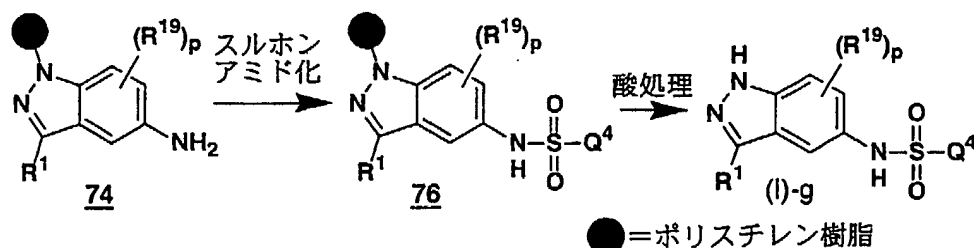


化合物 (I) - e は、製造方法19で得られる化合物40の1位を、樹脂に結合させて化合物72とした後、アリールボロン酸と鈴木カップリングさせて化合物73とし、還元してアニリン74とし、アミド化して化合物75とした後、酸による樹脂からの切り出しを行うことによって製造できる。樹脂を用いた合成の利点としては、一度に多検体合成が可能であること、過剰の試薬を洗浄操作で除去できるため、各工程での精製操作が不要であることがあげられる。さらには樹脂自身が、保護基の役目を果たすことがあげられる。塩基存在下に、化合物40と樹脂を反応させることで72が得られる。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、炭酸カリウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒で、かつ樹脂との親和性が確保できる溶

媒であれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒や、その他ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、酢酸エチル、アセトニトリル等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。化合物72の鈴木カップリングに用いるアリールボロン酸は、市販されているものは購入し、市販されていないものは製造方法3に従って容易に調製することができる。アリールボロン酸は過剰に使用する。触媒としては、例えば酢酸パラジウム(I I)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、アリールボロン酸に対して約5%モルである。必要に応じて、触媒の2倍モルのホスフィン配位子、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、2-(ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルフォスフィノ)ピフェニル、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム等が上げられる。使用する溶媒としては、反応に関与しない溶媒で、かつ樹脂との親和性が確保できる溶媒であれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。化合物73のニトロ基を還元する方法としては、例えば塩化錫(I I)還元、鉄-塩化アンモニウム還元等が用いられる。塩化錫(I I)還元のための溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。鉄-塩化アンモニウム還元のための溶媒としては、含水メタノール、含水エタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。鉄の使用量は、原料に対し3から10当量である。塩化アンモニウムの使用量は、原料に対し重量で10%~20%である。反応温度は通常溶媒の還流温度である。アニリン74のアミド化は、縮合剤とカルボン酸を混合する事で達成される。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-

3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等があげられる。必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等を添加する事ができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒で、かつ樹脂との親和性が確保できる溶媒であれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、その他ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、酢酸エチル等が上げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。化合物(I)-eの樹脂から切り出しは、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、アニソール、チオフェノール、トリ-*i*s-o-プロピルシラン等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類が上げられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

製造方法40



化合物(I)-gは、製造方法39で得られるアニリン74をスルホンアミド76とした後、酸で樹脂からの切り出しを行うことによっても製造できる。アニリン74のスルホンアミド化は、塩基の存在下に塩化スルホニルと反応させることで達成される。塩基としては、特に限定されないが、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等があげられる。塩基の使用量は塩化スルホニルに対して0.9~1.1当量である。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒で、かつ樹脂との親和性が確保できる溶媒であれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、その他ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル等があげられる。テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶

媒が好ましい。反応温度は通常0℃から室温である。樹脂からの切り出しを、製造方法39に準じて行うことで化合物(I)-gが製造できる。

なお、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離することができる。

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩(例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等)、無機酸塩(例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等)有機カルボン酸塩(例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等)、有機スルホン酸塩(例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等)、アミノ酸塩(例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)、四級アミン塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(マグネシウム塩、カルシウム塩等)等があげられ、当該「薬理学的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊

剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

1)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；2)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；5)着色剤としては医薬品に添加することが許可

されているものであれば、いかなるものでもよく；6)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；7)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

1)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。2)錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。3)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、4)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿

剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし1000mg、好ましくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約1ないし3000 μ g/kg、好ましくは3ないし1000 μ g/kgを、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

本発明により、新規なインダゾール化合物を提供することができた。本発明にかかる化合物(I)またはその塩は、c-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)、特にJNK3に対して優れた阻害作用を有する。従って、本発明にかかる化合物(I)またはその塩ならびにこれらを含んでなる医薬組成物は、免疫性疾患、炎症性疾患および/または神経変性疾患の治療剤または予防剤として有用であり、特に急性神経変性疾患(例えば脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害等)、慢性神経変性疾患(例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄小脳変性症等)てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状等の治療剤または予防剤として有用である。

実施例

以下に示す製造例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

製造例 I-1-a

4-フルオロ-3-[(3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ベンゾニトリル

窒素雰囲気下、氷冷下に *N,N*-ジイソプロピルアミン 11.1 g のテトラヒドロフラン 20.0 ml 溶液に 1.56 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 76.3 ml を加え、同温で 15 分間攪拌した。−78℃に冷却後、4-フルオロベンズニトリル 12.1 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を滴下した。同温で 45 分間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド 10.6 ml を滴下した。同温で 25 分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水を加え、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル 150 ml を加え、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝3：97～1：19）で精製分離し、得られた結晶をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 12.7 g を淡黄色針状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.97 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.09 (1H, td, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.33-7.44 (2H, m), 7.86 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 2.0, 6.8 Hz).

製造例 I-1-b

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-5-インダゾールカルボニトリル

4-フルオロ-3-[(3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ベンズニトリル 12.5 g の塩化メチレン 200 ml 溶液に活性化二酸化マンガン 43.8 g を加え、室温で 10 時間、さらに 35℃で 9 時間攪拌した後、二酸化マンガンを手洗い濾去した。溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン 25 ml およびメタノール 25 ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 12 ml を加え室温で 7 時間攪拌した。反応液に水 150 ml を加え、氷冷後、析出した結晶を濾取した。結晶を減圧下に乾燥し、標記化合物 11.6 g を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.30 (1H, td, J = 8.0, 2.8 Hz), 7.58 (1H, td, J = 8.0, 6.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 10.4, 2.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.78 (1H, s), 13.88 (1H, s).

製造例 I-1-c

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-5-インダゾールカルボン酸

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-5-インダゾールカルボニトリル 10.0 g に氷酢酸 50 ml、水 15 ml、濃硫酸 12 ml を順次加え、110℃で6.5時間攪拌した。放冷後、反応液に氷水 150 ml を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を減圧下に乾燥し、標記化合物 10.7 g を肌色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.28 (1H, dt, *J* = 2.8, 10.1 Hz), 7.61 (1H, dt, *J* = 6.2, 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.72 (1H, ddd, *J* = 1.5, 2.8, 10.1 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.63 (1H, s), 12.80-12.95 (1H, bs), 13.67 (1H, s)

製造例 I-2-a

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-7-インダゾールカルボニトリル

製造例 I-1 a~b の方法に準じて、2-フルオロベンゾニトリル 2.42 g から標記化合物 637 mg を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.30 (1H, td, *J* = 8.0, 2.4 Hz), 7.40 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (1H, td, *J* = 8.0, 6.8 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.49 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 14.32 (1H, s).

製造例 I-2-b

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-7-インダゾールカルボン酸

製造例 I-1-c の方法に準じて、3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-7-インダゾールカルボニトリル 593 mg から標記化合物 637 mg を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.28 (1H, td, *J* = 8.0, 2.8 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz), 7.60 (1H, td, *J* = 8.0, 6.8 Hz), 7.76 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 13.40 (1H, s), 13.43 (1H, s).

製造例 I-3-a

3-フルオロ-2-(1,1,1-トリメチルシリル)ベンゾニトリル

窒素雰囲気下、-30℃下に、*N,N*-ジイソプロピルアミン 5.57 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に 1.59 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液

3.3 ml を加え、同温で 2.5 時間攪拌した。−78℃に冷却後、3-フルオロベンゾニトリル 6.06 g のテトラヒドロフラン 9 ml 溶液を滴下した。同温で 1 時間攪拌した後、クロロトリメチルシラン 12.7 ml を滴下した。同温で 1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水を加え、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル 130 ml を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をシリカパット濾過後、溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製分離し、標記化合物 6.93 g を淡青色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.48 (9H, s), 7.21 (1H, ddd, J = 1.2, 8.4, 9.2 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 5.6, 7.6, 8.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 1.2, 7.6 Hz).

製造例 I-3-b

3-フルオロ-4-[(3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-(1,1,1-トリメチルシリル)ベンゾニトリル

窒素雰囲気下、氷冷下に 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1.61 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1.56 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 7.0 ml を加え、同温で 1 時間攪拌した。−78℃に冷却後、3-フルオロ-2-(1,1,1-トリメチルシリル)ベンゾニトリル 2.0 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を滴下した。同温で 5.5 時間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド 1.10 ml を滴下した。同温で 1 時間攪拌後、氷酢酸 1.5 ml を加え、室温に戻した。水 40 ml を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 9）で精製分離し、標記化合物 1.35 g を、高粘性の淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.40 (9H, s), 5.97 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.35 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.0, 2.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.0, 2.8 Hz), 7.37 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 8.0 Hz).

製造例 I-3-c

3-(3-フルオロフェニル)-1H-6-インダゾールカルボニトリル

3-フルオロ-4-[(3-フルオロフェニル)(ハイドロキシ)メチル]-2-(1,1,1-トリメチルシリル)ベンゾニトリル 1.35 g の塩化メチレン 30 ml 溶液に活性化二酸化マンガン 4.5 g を加え、室温で 5 日間攪拌した後、二酸化マンガンを手漉し濾去した。溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml およびメタノール 5 ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 1.0 ml を加え室温で 1 日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、析出した結晶をジイソプロピルエーテルで懸化し、標記化合物 62 mg を淡黄色結晶として得た。母液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝1：9）で精製分離し、標記化合物 30 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.29 (1H, td, $J=8.0, 2.8$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=8.4, 1.2$ Hz), 7.59 (1H, td, $J=8.0, 6.4$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=10.4, 2.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 13.96 (1H, s).

製造例 I-3-d

3-(3-フルオロフェニル)-1H-6-インダゾールカルボン酸

3-(3-フルオロフェニル)-1H-6-インダゾールカルボニトリル 92 mg に氷酢酸 1 ml、水 0.5 ml、濃硫酸 0.4 ml を順次加え、110℃で 6 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチル 35 ml を加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 94 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.27 (1H, td, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.59 (1H, td, $J=8.0, 6.4$ Hz), 7.74-7.81 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 13.14 (1H, s), 13.71 (1H, s).

製造例 I-4-a

[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロフェニル] (3-フルオロフェニル)

メタノール

3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド 21.6 g をオルト蟻酸メチル 50 ml メタノール 50 ml の混合溶液に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 0.2 g を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 24.3 g を無色油状物として得た。これを乾燥テトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、窒素雰囲気下 -78℃ に冷却し、n-ブチルリチウム (2.5 M ヘキサン溶液) 59 ml を加えた。30 分攪拌後、3-フルオロベンズアルデヒド 12.7 ml を加え、室温に昇温した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 15) で精製分離し、標記化合物 24.3 g を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.20 (3H, s), 3.31 (3H, s), 5.36 (1H, s), 5.93 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.19 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.00-7.07 (1H, m), 7.07-7.15 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 2.8, 7.4 Hz)

製造例 I-4-b

[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロフェニル] (3-フルオロフェニル)

メタノン

[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロフェニル] (3-フルオロフェニル) メタノール 24.3 g、トリエチルアミン 27.6 ml をジクロロメタン 80 ml ジメチルスルホキシド 80 ml の混合溶液に溶解し、氷冷下で三酸化硫黄・ピリジン錯体 26.3 g のジメチルスルホキシド 30 ml の懸濁液を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 15) で精製分離し、標記化合物 18.7 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (6H, s), 5.45 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.8,

10.5 Hz), 7.51-7.63 (5H, m), 7.63-7.69 (1H, m)

製造例 I-4-c

標記化合物は以下に示す別法による合成も実施した。[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロフェニル] (3-フルオロフェニル) メタノール 2.0 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、二酸化マンガン 5 g を加え室温で一昼夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧下留去し 2.0 g の標記化合物を得た。

製造例 I-4-d

メチル 4-フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル) ベンゾエート

[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロフェニル] (3-フルオロフェニル) メタノン 18.7 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、5 N 塩酸 5 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4-フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル) ベンズアルデヒド 15.8 g を無色油状物として得た。この化合物 13.8 g をジメチルスルホキシド 50 ml に溶解し、氷冷下で亜塩素酸ナトリウム 15.2 g の 50 ml 水溶液を 1 時間要して滴下した。反応液に希塩酸を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ジイソプロピルエーテルで濾過し、4-フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル) 安息香酸 12.9 g を無色固体として得た。この化合物 11.1 g を N,N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 5.8 g、沃化メチル 2.9 ml を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 15) で精製分離し、標記化合物 11.5 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (3H, s), 7.25 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.32 (1H, ddt, $J = 1.2, 2.7, 8.0$ Hz), 7.46 (1H, dt, $J = 5.3, 8.0$ Hz), 7.50-7.59 (2H, m), 8.21-7.26 (2H, m)

製造例 I-4-e

メチル 3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレー
ト

メチル 4-フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル)ベンゾエート 11.5 gをエタノール 40 mlに溶解し、ヒドラジン-水和物 2.4 mlを反応液に加え、室温で12時間攪拌した。反応液に2N塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ヘキサン-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、標記化合物 7.0 gを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (3H, s), 7.16 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.77 (1H, s)

製造例 I-4-f

3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 2.7 gを製造例 I-5-bに従い、標記化合物 2.1 gを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ は、製造例 I-1-cの化合物のそれと一致した。

製造例 I-5-a

メチル 3-(2-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレー
ト

製造例 I-4-aで製造した3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 3.7 gと2-フルオロベンズアルデヒド 1.73 mlを出発原料として、上述の製造例 I-4-a、c~eに従い標記化合物 1.9 gを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (3H, s), 7.26-7.32 (1H, m), 7.32 (1H, dt, $J = 1.7, 7.4$ Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.82 (1H, dt, $J = 1.7, 7.4$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 1.6, 8.7$ Hz), 8.64 (1H, bs)

製造例 I-5-b

3-(2-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(2-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 1.6 g をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 混合溶媒 15 ml に溶解し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え、70℃で6時間加熱した。反応液を室温に冷却し、反応液に希塩酸を加え酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 1.5 g を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 (1H, dt, J = 1.2, 7.5 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 1.2, 8.3, 10.9 Hz), 7.50-7.57 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.9, 7.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.2, 8.7 Hz), 8.39 (1H, bs), 13.71 (1H, s)

製造例 I-6-a

メチル 3-(2-ピリジル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-4-a で製造した 3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 3.7 g と 2-ピリジンカルボキサリド 1.6 ml を出発原料として、上述の製造例 I-4-a、c~e に従い標記化合物 1.0 g を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (3H, s), 7.31 (1H, ddd, J = 1.8, 5.2, 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, dt, J = 1.8, 7.8 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.81 (1H, dd, J = 1.8, 5.2 Hz), 9.42 (1H, d, J = 1.8 Hz)

製造例 I-6-b

3-(2-ピリジル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(2-ピリジル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 1.0 g を製造例 I-5-b 従い、標記化合物 0.8 g を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (1H, ddd, J = 1.8, 4.6, 7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, dt, J = 1.8, 7.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.8, 8.5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.77 (1H, dd, J = 1.8, 4.6 Hz), 9.25 (1H, s), 13.63 (1H, bs)

製造例 I-7-a

メチル 3-(3-ピリジル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-4-a で製造した 3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 6.5 g と 3-ピリジンカルボキサルデヒド 2.7 ml を出発原料として、上述の製造例 I-4-a、c~e に従い標記化合物 0.88 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (3H, s), 7.49 (1H, dd, $J = 5.1, 7.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 1.0, 9.1$ Hz), 8.30 (1H, dt, $J = 2.0, 7.6$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J = 2.0, 5.1$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 9.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

製造例 I-7-b

3-(3-ピリジル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(3-ピリジル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 0.88 g を製造例 I-5-b 従い、標記化合物 0.66 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (1H, dd, $J = 5.2, 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz), 8.34 (1H, dt, $J = 1.9, 8.0$ Hz), 8.62 (1H, s), 8.64 (1H, dd, $J = 1.9, 5.2$ Hz), 9.15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 12.80-12.95 (1H, bs), 13.73 (1H, s)

製造例 I-8-a

メチル 3-(2-メトキシフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-4-a で製造した 3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 3.7 g と *o*-アニスアルデヒド 2.0 ml を出発原料として、上述の製造例 I-4-a、c~e に従い標記化合物 2.2 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.47 (1H, dt, $J = 1.7, 8.7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 1.7, 7.5$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 1.7, 8.7$ Hz), 8.58 (1H, s)

製造例 I-8-b

3-(2-メトキシフェニル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(2-メトキシフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 2.2 g を製造例 I-5-b に従い、標記化合物 2.1 g を無色粉末として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79 (3H, s), 7.07 (1H, dt, $J = 1.2, 7.1$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.46 (1H, ddd, $J = 1.9, 7.1, 9.1$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 1.9, 7.4$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 1.2, 9.1$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 1.6, 9.1$ Hz), 8.29 (1H, s), 13.35-13.50 (1H, bs)

製造例 I-9-a

メチル 3-(2-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-4-a で製造した 3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 3.7 g と 2-キノリンカルボキサリド 2.4 g を出発原料として、上述の製造例 I-4-a、c~e に従い標記化合物 1.3 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (3H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 7.78 (1H, dt, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.62 (1H, s)

製造例 I-9-b

3-(2-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(2-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 1.3 g を製造例 I-5-b に従い、標記化合物 1.1 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (1H, ddd, $J = 0.9, 6.9, 8.0$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 0.9, 8.7$ Hz), 7.82 (1H, ddd, $J = 1.5, 6.9, 8.0$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.53 (1H, s), 13.80 (1H, s)

製造例 I-10-a

メチル 3-(3-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-4-a で製造した 3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 4.98 g と 3-キノリンカルボキサリド 3.14 g を出発原料として、上述の製造例 I-4-a、c~e に従い標記化合物 2.1 g を淡黄色粉

末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.90 (3H, s), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 1.6, 8.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.80 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.50 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)

製造例 I-10-b

3-(3-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(3-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 2.1 g を製造例 I-5-b に従い、標記化合物 1.9 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.80 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 1.4, 8.7$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.77 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.51 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 13.75-13.85 (1H, bs)

製造例 I-11-a

メチル 3-(4-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-4-a で製造した 3-ブromo-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 4.98 g と 4-キノリンカルボキサルデヒド 3.14 g を出発原料として、上述の製造例 I-4-a、c~e に従い標記化合物 2.00 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83 (3H, s), 7.64 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.83 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 1.2, 9.2$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.07 (1H, d, $J = 4.3$ Hz)

製造例 I-11-b

3-(4-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(4-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 2.0 g を製造例 I-5-b に従い、標記化合物 1.8 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.7$

Hz), 7.84 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 1.4, 8.7$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.08 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 14.00 (1H, s)

製造例 I-12-a

メチル 3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-4-a で製造した 3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 7.50 g と 2-ナフチルアルデヒド 5.20 g を出発原料として、上述の製造例 I-4-a、c~e に従い標記化合物 5.70 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.88 (3H, s), 7.53-7.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 0.9, 8.8$ Hz), 7.96-7.99 (1H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10-8.13 (m, 1H), 8.12 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz), 8.51 (bs, 1H), 8.78 (1H, dd, $J = 0.9, 1.3$ Hz)

製造例 I-12-b

3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(2-ナフチル)-1H-インダゾール-5-カルボキシレート 1.0 g を製造例 I-5-b にの方法に従い、標記化合物 0.9 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.34-7.62 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96-8.04 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12-8.18 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.79 (1H, s), 12.92 (1H, s), 13.66 (1H, s).

製造例 I-13-a

5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンズアルデヒド

製造例 I-4-a で製造した 3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒドジメチルアセタール 2.49 g を乾燥テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、窒素雰囲気下 -78°C に冷却し、 n -ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液) 8.5 ml を加えた。30 分攪拌後、 N,N -ジメチルホルムアミド 1.0 ml を加え、室温に昇温した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、

有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１２．５）で精製分離し、標記化合物 １．３５ｇを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.24 (6H, s), 5.45 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 9.0, 10.0 Hz), 7.68-7.75 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J = 2.0, 7.0 Hz), 10.21 (1H, s)

製造例 I-13-b

１，３-ベンゾチアゾール-２-イル [５-（ジメトキシメチル）-２-フルオロフェニル] メタノール

ベンゾチアゾール １．０８ｇを乾燥テトラヒドロフラン １５ｍｌに溶解し、窒素雰囲気下-７８℃に冷却し、 n -ブチルリチウム（１．５６Ｍヘキサン溶液） ６．４ｍｌを加えた。５分攪拌後、５-（ジメトキシメチル）-２-フルオロベンズアルデヒド １．３５ｇの乾燥テトラヒドロフラン溶液 ８ｍｌを反応液に加え１０分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで２回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７）で精製分離し、標記化合物 １．８ｇを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.20 (6H, s), 5.35 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.11-7.16 (1H, bs), 7.21 (1H, dd, J = 8.2, 9.7 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.6, 6.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.7 Hz)

製造例 I-13-c

メチル ３-（１，３-ベンゾチアゾール-２-イル）-１ H -５-インダゾールカルボキシレート

１，３-ベンゾチアゾール-２-イル [５-（ジメトキシメチル）-２-フルオロフェニル] メタノール １．８ｇを出発原料として、上述の製造例 I-4-c～eに従い標記化合物 １．０５ｇを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.02 (3H, s), 7.45 (1H, ddd, J = 1.1, 7.2, 8.4 Hz), 7.55 (1H, ddd, J = 1.1, 7.2, 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 0.9, 8.9 Hz), 7.97 (1H, ddd, J

= 0.7, 1.1, 8.1 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 1.4, 8.9 Hz), 8.23 (1H, ddd, J = 0.7, 1.1, 8.1 Hz), 9.41 (1H, dd, J = 0.9, 1.4 Hz), 10.36-10.48 (1H, bs)

製造例 I-13-d

3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 1.2 g を製造例 I-5-b に従い、標記化合物 0.95 g を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 0.8, 8.6 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.14 (1H, dd, J = 0.8, 1.8 Hz), 12.80-13.20 (1H, bs), 14.07 (1H, s)

製造例 I-14-a

3-ブロモ-1H-5-インダゾールカルボニトリル

室温下、化合物 1H-5-インダゾールカルボニトリル 300 mg [4-フルオロベンゾニトリルから文献に従い合成、Tetrahedron Lett., 33, 7499(1992) および Synthetic commun., 27, 1199(1997)] のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、N-ブロモスクシンイミド 392 mg を加え、同温で 1 日間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル 25 ml を加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 440 mg を淡赤色色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 1.6, 0.8 Hz).

製造例 I-14-b

tert-ブチル 3-ブロモ-5-シアノ-1H-1-インダゾールカルボキシレート

室温下、3-ブロモ-1H-5-インダゾールカルボニトリル 6.25 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に、二炭酸 tert-ブチル 6.76 g およ

び4-(ジメチルアミノ)ピリジン516mgを加え、同温で一晩攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル220mlを加え、希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物8.69gを淡赤色色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (9H, s), 7.80 (1H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

製造例 I-14-c

3-(4-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボニトリル

tert-ブチル 3-ブromo-5-シアノ-1H-1-インダゾールカルボキシレート2.0gのテトラヒドロフラン30ml溶液にパラジウム(II)アセテート70mg、2-(ジシクロヘキシルフォスフィノ)ビフェニル218mg、フッ化カリウム1.19g、4-フルオロフェニルボロン酸1.30gを加え、50℃で一日間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル40mlを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を塩化メチレン25mlに溶解し、トリフルオロ酢酸5mlを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル40mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=1:19-1:9)で精製分離し、標記化合物1.09gを、山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.36 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz), 8.10 (2H, dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz), 8.71 (1H, s), 13.78 (1H, s).

製造例 I-14-d

3-(4-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

3-(4-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボニトリル1.0gに水5ml、濃硫酸4ml、氷酢酸4mlを加え、3時間加熱還流した。放冷後、反応液に氷冷水25mlを加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を酢酸エ

チル 250 ml 溶解し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をシリカゲルパットを通過させた後、溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 968 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.41 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95-8.09 (3H, m), 8.63 (1H, s), 12.91 (1H, s), 13.58 (1H, s).

製造例 I-15-a

3-(3-クロロフェニル)-1*H*-5-インダゾールカルボニトリル

製造例 I-14-c の方法に準じ、製造例 I-14-b で製造した *tert*-ブチル 3-ブromo-5-シアノ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 2.0 g と、3-クロロフェニルボロン酸 1.46 g から、標記化合物 137 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.81 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.93 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

製造例 I-15-b

3-(3-クロロフェニル)-1*H*-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I-14-d の方法に準じて、3-(3-クロロフェニル)-1*H*-5-インダゾールカルボニトリル 135 mg から、標記化合物 115 mg を肌色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.53 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.62 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.93-8.05 (3H, m), 8.63 (1H, s), 12.90 (1H, s), 13.71 (1H, s).

製造例 I-16-a

3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1*H*-5-インダゾールカルボニトリル

製造例 I-14-c の方法に準じ、製造例 I-14-b で製造した *tert*-ブチル 3-ブromo-5-シアノ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 500 mg と、3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 442 mg から、標記化合物

58mgを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.76 (4H, m), 8.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.40 (1H, s).

製造例 I-16-b

3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I-14-dの方法に準じて、3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-5-インダゾールカルボニトリル57mgから、標記化合物54mgを肌色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.71 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, m), 8.66 (1H, s), 12.96 (1H, s), 13.77 (1H, s).

製造例 I-17-a

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1H-5-インダゾールカルボニトリル

製造例 I-14-bで製造した *tert*-ブチル 3-ブロモ-5-シアノ-1H-1-インダゾールカルボキシレート600mgのテトラヒドロフラン9ml溶液に、パラジウム(II)アセテート21mg、2-(ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ)ピフェニル57mg、フッ化カリウム357mg、2-ベンゾ[b]チオフェンボロン酸498mgを加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を塩化メチレン2mlに溶解し、トリフルオロ酢酸4mlを加え、室温で1日間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=1:19)で精製分離し、標記化合物294mgを、山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.41 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.99 (1H, s), 13.88 (1H, s).

製造例 I-17-b

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボン酸

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボニトリル 288 mg に氷酢酸 3 ml、水 1 ml、濃硫酸 0.8 ml を加え 110℃ で 4 時間攪拌した。放冷後、酢酸エチル 120 ml を加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をシリカゲルパットを通過させた後、溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 307 mg を黄土色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.36-7.48 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99-8.07 (3H, m), 8.17 (1H, s), 8.83 (1H, s), 13.72 (1H, s).

製造例 I-18-a

3-(3-メトキシフェニル)-1 H-5-インダゾールカルボニトリル

製造例 I-17-a の方法に準じ、製造例 I-14-b で製造した *tert*-ブチル 3-ブロモ-5-シアノ-1 H-1-インダゾールカルボキシレート 200 mg と、3-メトキシフェニルボロン酸 142 mg から、標記化合物 66 mg を山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.67 (1H, s), 13.76 (1H, s).

製造例 I-18-b

3-(3-メトキシフェニル)-1 H-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I-17-b の方法に準じて、3-(3-メトキシフェニル)-1 H-5-インダゾールカルボニトリル 65 mg から、標記化合物 14 mg を橙色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.86 (3H, s), 7.04 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.60 (1H, s), 12.85 (1H, s), 13.44 (1H, s).

製造例 I-19-a

3-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-1 H-5-インダゾールカルボニトリル

製造例 I-17-a の方法に準じ、製造例 I-14-b で製造した *tert*-ブ

チル 3-ブロモ-5-シアノ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 500 mg と、3-ベンゾ [b] チオフェンボロン酸 415 mg から、標記化合物 303 mg を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.45-7.55 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.77 (1H, s), 13.85 (1H, s).

製造例 I-19-b

3-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-1*H*-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I-17-b の方法に準じ、3-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-1*H*-5-インダゾールカルボニトリル 300 mg から、標記化合物 301 mg を赤色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.45-7.55 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.40 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.66 (1H, s), 12.89 (1H, s), 13.65 (1H, s).

製造例 I-20-a

3-(5-アセチル-2-チエニル)-1*H*-5-インダゾールカルボニトリル

製造例 I-17-a の方法に準じて、製造例 I-14-b で製造した *tert*-ブチル 3-ブロモ-5-シアノ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 500 mg と、5-アセチル-2-チオフェンボロン酸 528 mg から、標記化合物 94 mg を緑色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.59 (3H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.87 (1H, s), 13.98 (1H, s).

製造例 I-20-b

3-(5-アセチル-2-チエニル)-1*H*-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I-17-b の方法に準じて、3-(5-アセチル-2-チエニル)-1*H*-5-インダゾールカルボニトリル 94 mg から、標記化合物 85 mg を黄土色結晶として得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 2.59 (3H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.69 (1H, s), 13.00 (1H, s), 13.82 (1H, s).

製造例 I-21-a

1H-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I-14-a で用いた 1H-5-インダゾールカルボニトリル 867 mg に、氷酢酸 8 ml、水 2.5 ml、濃硫酸 2 ml を加え 110℃ で 10 時間攪拌した。放冷後、水 50 ml を加え、析出した結晶を濾取後、減圧下に乾燥し、標記化合物 911 mg を白色結晶として得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.59 (1H, dd, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.45 (1H, s), 13.36 (1H, s).

製造例 I-21-b

メチル 1H-5-インダゾールカルボキシレート

氷冷下、1H-5-インダゾールカルボン酸 910 mg のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液に、過剰のジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル 50 ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 923 mg を淡黄色結晶として得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.87 (3H, s), 7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.49 (1H, s), 13.42 (1H, s).

製造例 I-21-c

1-(tert-ブチル) 5-メチル 3-ブロモ-1H-1, 5-インダゾールジカルボキシレート

製造例 I-14-a、b の方法に準じて、メチル 1H-5-インダゾールカルボキシレート 923 mg から、標記化合物 1.43 g を白色結晶として得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.92 (3H, s), 8.19-8.24 (2H, m), 8.26 (1H, dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz).

製造例 I-21-d

メチル 3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-17-a の方法に準じ、1-(*tert*-ブチル) 5-メチル 3-ブロモ-1 H-1, 5-インダゾールジカルボキシレート 700 mg と、2-ベンゾ [b] フランボロン酸 479 mg から、標記化合物 281 mg を淡緑色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.93 (3H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, s), 7.72-7.80 (3H, m), 8.03 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.86 (1H, s), 13.91 (1H, s).

製造例 I-21-e

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボン酸

メチル 3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボキシレート 275 mg のメタノール 3 ml-テトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml を加え、室温で 5 日間かくはんした。溶媒を留去後、1 規定塩酸 9 ml を加え、酢酸エチル 200 ml で抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 320 mg を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.32 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84-7.79 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.85 (1H, s), 12.99 (1H, s), 13.85 (1H, s).

製造例 I-22-a

メチル 3-(3-アセチルフェニル)-1 H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-17-a の方法に準じ、製造例 I-21-c で製造した 1-(*tert*-ブチル) 5-メチル 3-ブロモ-1 H-1, 5-インダゾールジカルボキシレート 355 mg と、3-アセチルフェニルボロン酸 246 mg から、標記化合物 92 mg を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.69 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.8

Hz), 7.75 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 1.2, 8.8 Hz), 8.06 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.25 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.50 (1H, t, J = 1.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 13.75 (1H, s).

製造例 I-22-b

3-(3-アセチルフェニル)-1H-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I-21-e の方法に準じて、メチル 3-(3-アセチルフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 91 mg から標記化合物 83 mg を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.68 (3H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.50 (1H, s), 8.68 (1H, s), 12.93 (1H, s), 13.70 (1H, s).

製造例 I-23-a

3-フェニル-1H-5-インダゾールカルボニトリル

製造例 I-14-b で製造した *tert*-ブチル 3-ブロモ-5-シアノ-1H-1-インダゾールカルボキシレート 300 mg のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、トリ-*n*-ブチル (フェニル) 錫 376 mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) 54 mg を加え、150℃で45分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル 1.5 ml に溶解した後、シリカゲル 1.5 g に吸着させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:トルエン=3:97~1:19) で精製分離し、得られた非結晶性粉末をジイソプロピルエーテルで結晶化し、標記化合物 117 mg を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.71 (1H, s), 13.76 (1H, s).

製造例 I-23-b

3-フェニル-1H-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I-17-b の方法に準じて、3-フェニル-1H-5-インダゾールカルボニトリル 116 mg から、標記化合物 110 mg を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.46 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (3H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.65 (1H, s), 12.10 (1H, s), 13.56 (1H, s).

製造例 I-24-a

tert-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート

氷冷下、実施例 I-1-c で製造した 3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボン酸 10.66 g のテトラヒドロフラン 270 ml 溶液に、水素化リチウムアルミニウム 2.96 g を加え、同温で 30 分間攪拌した後、7 時間加熱還流した。再び氷冷後、水素化リチウムアルミニウム 0.99 g を追加し、さらに 2 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、1 規定塩酸 200 ml を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をシリカゲルパットを通過させた後、溶媒を減圧下に留去した。得られた結晶を、テトラヒドロフラン 70 ml に溶解後、ジ-tert-ブチルジカーボネート 7.9 g および 4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.44 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 250 ml を加え、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物 7.44 g を白色針状晶として得た。母液を濃縮後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン = 1 : 9）で精製分離し、標記化合物 1.82 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.68 (9H, s), 4.68 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.38 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.41 (1H, td, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

製造例 I-24-b

tert-ブチル 5-(クロロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート

氷冷下に、*tert*-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 3.0 g の塩化メチレン 30 ml 溶液に、トリエチルアミン 1.6 ml、塩化メタンスルフォニル 0.78 ml を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応液に、酢酸エチル 180 ml を加えた後、水、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン）で精製分離し、標記化合物 2.74 g を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.69 (9H, s), 4.99 (2H, s), 7.42 (1H, td, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.67 (1H, td, J = 8.0, 6.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.27 (1H, s).

製造例 I-24-c

2-[3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-5-インダゾリル]アセトニトリル

tert-ブチル 5-(クロロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 1.0 g のジメチルスルホキシド 5 ml 溶液にシアン化ナトリウム 204 mg を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 ml を加え、水で洗浄した後、水層をジエチルエーテルで再抽出した。合わせた有機層を、水（2 回）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン = 1 : 9）で精製分離し、ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルで懸化し、標記化合物 62 mg を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.16 (2H, s), 7.26 (1H, td, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, td, J = 8.0, 6.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.12 (1H, s), 13.46 (1H, s).

製造例 I-24-d

2-[3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-5-インダゾリル]酢酸

2-[3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-5-インダゾリル]アセトニトリル 50 mg を水 0.5 ml、濃硫酸 0.4 ml に懸濁し、95℃で 2 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチル 20 ml を加え、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 48 mg を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.74 (2H, s), 7.24 (1H, td, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52-7.62 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.99 (1H, s), 12.31 (1H, s), 13.33 (1H, s).

製造例 I-25-a

tert-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)-5-ホルミル-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-24-a で製造した *tert*-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 1.7 g を製造例 I-4-b と同様な処理により酸化し、標記化合物 1.5 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (9H, s), 7.22 (1H, dt, $J = 2.5, 10.0$ Hz), 7.54 (1H, dt, $J = 6.1, 8.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 2.5, 10.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, s), 10.14 (1H, s)

製造例 I-25-b

エチル (E)-3-[3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-5-インダゾール]-2-プロペノエート

ジエチルホスホノ酢酸エチル 0.11 ml の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 5 ml に、氷冷下で水素化ナトリウム (60% 油性) 20 mg を加え 15 分攪拌した。反応液に *tert*-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)-5-ホルミル-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 150 mg の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1 ml を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 10) で精製分離し *tert*-ブチル 5-[(E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル]-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-1-インダゾールカルボキシ

レート 0.16 g を無色油状物として得た。これをテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、5 規定塩酸 0.1 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 0.14 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.24 (1H, dt, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 7.55 (1H, dt, $J = 6.4, 8.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79-7.84 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.48 (1H, s), 13.50-13.60 (1H, bs)

製造例 I-25-c

(E)-3-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]-2-プロペン酸

エチル (E)-3-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]-2-プロペノエート 0.16 g のメタノール溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を反応液に加え室温で 30 分攪拌した。反応液に希塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、標記化合物 90 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.56 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.24 (1H, dt, $J = 2.2, 8.2$ Hz), 7.55 (1H, dt, $J = 6.0, 8.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.43 (1H, s), 12.15-12.35 (1H, bs), 13.52 (1H, s)

製造例 I-26-a

3-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール

5-ニトロ-1H-インダゾール 12.4 g の四塩化炭素溶液 100 ml に N-ブロモスクシンイミド 16.2 g、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 0.62 g を加え、1 時間加熱還流した。反応液を冷却し、得られた結晶をろ過しジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 24.0 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (1H, dd, $J = 0.5, 9.3$ Hz), 8.25 (1H, dd, J

= 2.1, 9.3 Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 0.5, 2.1$ Hz)

製造例 I-26-b

tert-ブチル 3-ブロモ-5-ニトロ-1H-1-インダゾールカルボキシレート

3-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール 24.0 g、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 12.2 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml に、室温で炭酸ジ-tert-ブチル 23 ml を滴下した。室温で 30 分攪拌後、水を加え希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10）で精製分離し、標記化合物 20.5 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (9H, s), 8.32 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)

製造例 I-26-c

tert-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)-5-ニトロ-1H-1-インダゾールカルボキシレート

tert-ブチル 3-ブロモ-5-ニトロ-1H-1-インダゾールカルボキシレート 4.5 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 20 ml に 3-フルオロフェニルボロン酸 2.8 g、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル 0.16 g、酢酸パラジウム 60 mg、フッ化カリウム 2.31 g を加え、50℃ で 2 日間加熱した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 15）で精製分離後、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶し標記化合物 2.2 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.76 (9H, s), 7.22-7.28 (1H, m), 7.56 (1H, dt, $J = 5.9, 8.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 2.0, 9.1$ Hz), 8.89 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

製造例 I-26-d

tert-ブチル 5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-イン
ダゾールカルボキシレート

tert-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)-5-ニトロ-1H-1-イン
ダゾールカルボキシレート 180 mg のテトラヒドロフラン溶液 10 ml にパ
ラジウム (5%) 炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、常圧室温で 3 時間攪拌し
た。反応液をセライトでろ過し、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 184 mg を淡
褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (9H, s), 3.70-3.90 (2H, bs), 6.98 (1H, dd, $J = 1.9, 8.7\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dt, $J = 1.9, 8.1\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 1.9\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dt, $J = 6.0, 8.1\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dt, $J = 1.9, 9.7\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)

製造例 I-27-a

3-ブロモ-6-ニトロ-1H-インダゾール

室温下、6-ニトロ-1H-インダゾール 5.0 g のジメチルフォルムアミド 50 ml 溶液に、N-ブロモスクシイミド 5.73 g を加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル 250 ml を加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をシリカゲルパット濾過後、溶媒を減圧下に留去し、得られた結晶をトルエンで懸化し、標記化合物 6.59 g を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.84 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$).

製造例 I-27-b

3-(3-フルオロフェニル)-6-ニトロ-1H-インダゾール

3-ブロモ-6-ニトロ-1H-インダゾール 1.0 g のN-メチルピロリドン 10 ml 溶液に (3-フルオロフェニル) トリ-n-ブチル錫 2.0 g、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) 480 mg を加え、180℃で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 60 ml を加え、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝１：４９）で精製分離し、標記化合物 302 mg を橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.30 (1H, td, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.61 (1H, td, $J = 8.8, 6.4$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 14.08 (1H, s).

製造例 I-27-c

3-（3-フルオロフェニル）-1H-6-インダゾールアミン

3-（3-フルオロフェニル）-6-ニトロ-1H-インダゾール 300 mg のメタノール 5 ml - 酢酸エチル 2.5 ml 溶液に 20% 水酸化パラジウム-炭素（50% 含水品）60 mg を加え、室温下に常圧で 7.5 時間水素添加した。反応液に酢酸エチル 2.5 ml を加えた後、触媒をセライト濾去した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで懸化し、標記化合物 142 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 5.72 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, td, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 8.0, 6.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 12.62 (1H, s).

製造例 I-28-a

3-（3-フルオロフェニル）-7-ニトロ-1H-インダゾール

製造例 I-27-a, b の方法に準じて、7-ニトロ-1H-インダゾール 1.13 g を出発原料として、標記化合物 64 mg を紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.34 (1H, td, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 14.20 (1H, s).

製造例 I-28-b

3-（3-フルオロフェニル）-1H-7-インダゾールアミン

製造例 I-27-c の方法に準じて、3-（3-フルオロフェニル）-7-ニトロ-1H-インダゾール 63 mg を出発原料として、標記化合物 57 mg を紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 5.43 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz), 7.21 (1H, td, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (1H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 12.91 (1H, s).

製造例 I-29-a

tert-ブチル 3-(2-プロモアセチル)-5-ニトロ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-26-b で製造した *tert*-ブチル 3-プロモ-5-ニトロ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 3.0 g のトルエン溶液 20 ml に、トリブチル (1-エトキシビニル) 錫 3.2 ml およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 620 mg を加え、窒素雰囲気下 100℃ で 6 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去し、テトラヒドロフラン 20 ml を残渣に加え、*N*-プロモスクシンイミド 1.56 g を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 7) で精製分離し標記化合物 0.9 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.78 (9H, s), 4.80 (2H, s), 8.34 (1H, dd, $J = 0.6, 9.2$ Hz), 8.47 (1H, dd, $J = 2.3, 9.2$ Hz), 9.26 (1H, dd, $J = 0.6, 2.3$ Hz)

製造例 I-29-b

tert-ブチル 3-(イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-2-イル)-5-ニトロ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート

tert-ブチル 3-(2-プロモアセチル)-5-ニトロ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 0.88 g のテトラヒドロフラン-メタノール (1 : 1) 10 ml に溶解し、2-アミノピリジン 240 mg、炭酸水素ナトリウム 210 mg を加え 1 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 7) で精製分離し標記化合物 0.38 g を淡黄色粉

末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69 (9H, s), 7.02 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J = 2.3, 7.5$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.71 (1H, s), 9.52 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)

製造例 I-29-c

tert-ブチル 5-アミノ-3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート

tert-ブチル 3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル-5-ニトロ-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 0.48 g を製造例 I-26-d と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:7) で精製分離し標記化合物 0.11 g を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (9H, s), 6.84 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 6.7, 8.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.33 (1H, s)

製造例 I-30-a

tert-ブチル 5-(アジドメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-24-b で製造した *tert*-ブチル 5-(クロロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-1-インダゾールカルボキシレート 600 mg のジメチルスルホキシド 4 ml 溶液に、アジ化ナトリウム 162 mg を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 25 ml を加え、水 (3 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 571 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.69 (9H, s), 4.66 (2H, s), 7.42 (1H, td, $J = 8.0, 2.8$ Hz), 7.67 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.21 (1H, s).

製造例 I-30-b

tert-ブチル 5-(アミノメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*

tert-ブチル 5-(アジドメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート

tert-ブチル 5-(アジドメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 550mg のエタノール 10ml-テトラヒドロフラン 5ml 溶液に 5%パラジウム-炭酸カルシウム 110mg を加え、室温下に常圧で 1.5 時間水素添加した。触媒をセライト濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=1：0～9：1）で精製分離し、標記化合物 427mg を、淡緑色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.68 (9H, s), 1.99 (2H, s), 3.89 (2H, s), 7.40 (1H, td, J=8.8, 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (1H, td, J=8.0, 6.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz).

製造例 I-30-c

[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]メタナミン

tert-ブチル 5-(アミノメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 300mg の塩化メチレン 1ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 2ml を加え、室温で 6.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル 20ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水（2回）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 188mg を、黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.90 (2H, s), 7.24 (1H, td, J=8.4, 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (1H, td, J=8.0, 6.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.05 (1H, s), 13.30 (1H, s).

製造例 I-31

tert-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)-5-(ヨードメチル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-24-b で製造した tert-ブチル 5-(クロロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 500mg

のアセトン 2.5 ml 溶液に、沃化ナトリウム 218 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した塩化ナトリウムをセライト濾去後、溶媒を減圧下に留去し、表記化合物 638 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1.68 (9H, s), 4.87 (2H, s), 7.42 (1H, td, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.67 (1H, td, $J = 8.0, 6.4$ Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, s).

製造例 I-32-a

メチル 3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-5-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-4-e で製造したメチル 3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 2.43 g のテトラヒドロフラン 25 ml 溶液に、60% 水素化ナトリウム (油性) 720 mg を加え、氷冷下に 10 分間攪拌後、クロロトリフェニルメタン 3.26 g を加え、同温で 30 分間、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残査を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化し、表記化合物 3.48 g を白色結晶として得た。さらに母液を濃縮後ジイソプロピルエーテルから結晶化し、表記化合物 0.37 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.85 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.28-7.40 (10H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 9.2, 1.2$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.62 (1H, s).

製造例 I-32-b

[3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-5-インダゾリル] メタノール

氷冷下、メチル 3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-5-インダゾールカルボキシレート 3.85 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、水素化リチウムアルミニウム 535 mg を加え、同温で 5 分間さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、水酸化アルミニウム

ムを沈殿させ、有機層をデカンテーションした。残渣にテトラヒドロフラン20mlを加え攪拌し、有機層を再デカンテーションした(2回)。合わせた有機層から溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル80mlに溶解後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗結晶を、ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表記化合物3.37gを白色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4.55 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.18 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.27-7.40 (10H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.01 (1H, s).

製造例 I-32-c

5-(クロロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール

氷冷下に、[3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-5-インダゾリル]メタノール1.21gの塩化メチレン12ml溶液に、トリエチルアミン0.45ml、塩化メタンсульホン0.23mlを加え、室温で1晩攪拌した。反応液に、酢酸エチル150mlを加えた後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶し、表記化合物1.13gを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4.87 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.25-7.40 (10H, m), 7.56 (1H, td, $J = 8.0, 7.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.24 (1H, s).

製造例 I-33

tert-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)-3-(2-ナフチル)-1H-インダゾールカルボキシレート

製造例 I-24-aに準じて、製造例 I-12-aで製造したメチル 3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート4.1gを出発原料として、表記化合物3.7gを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69 (9H, s), 4.69 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.37 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.61 (1H, ddd, $J = 1.3, 3.2, 9.6$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz), 7.99-8.03 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14-8.17 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m), 8.58 (1H, bs)

製造例 I-34

[3-(3-フルオロフェニル)-1-(メトキシメチル)-1H-5-インダゾリル] メタノール

製造例 I-4-e 得られたメチル 3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 1.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (60% 油性) 200 mg を加え 30 分撹拌した。反応液にクロロメチルメチルエーテル 0.4 ml を加え室温で 30 分撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10) で精製分離し、メチル 3-(3-フルオロフェニル)-1-(メトキシメチル)-1H-5-インダゾールカルボキシレート 0.95 g を無色針状結晶として得た。この化合物をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム 8.0 ml (トルエン溶液) を室温で滴下した。反応液を冷却しながら水を加え希塩酸で酸性とし酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 0.78 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.36 (3H, s), 4.85 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.76 (2H, s), 7.11 (1H, dt, $J = 2.8, 8.3$ Hz), 7.48 (1H, dt, $J = 6.5, 8.3$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.00 (1H, s)

製造例 I-35-a

3-ブロモ-1H-インダゾール

製造例 I-14-a の方法に準じて、1H-インダゾール 1.00 g から、標記化合物 1.58 g を肌色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.23 (1H, tt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.46 (1H, tt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz).

製造例 I-35-b

3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール

製造例 I-27-b の方法に準じて、3-ブロモ-1H-インダゾール 200 mg から、標記化合物 42 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.20-7.28 (2H, m), 7.43 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.57 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 7.75 (1H, ddd, $J = 10.4, 2.8, 1.2$ Hz), 7.86 (1H, ddd, $J = 8.0, 1.2, 1.2$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 13.37 (1H, s).

製造例 I-36-a

1-(2,2-ジエトキシエトキシ)-4-フルオロベンゼン

4-フルオロフェノール 10.0 g およびプロモアセトアルデヒド ジエチルアセタール 16.1 ml のジメチルホルムアルデヒド 100 ml 溶液に室温で炭酸カリウム 18.5 g を加え、120℃で2日間攪拌した。セライト濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： n -ヘキサン=0:10~1:20）で精製分離し、標記化合物 17.3 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.58 - 3.67 (2H, m), 3.71 - 3.80 (2H, m), 3.97 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.84 - 6.88 (2H, m), 6.93 - 6.99 (2H, m)

製造例 I-36-b

5-フルオロ [b] ベンゾフラン

1-(2,2-ジエトキシエトキシ)-4-フルオロベンゼン 16.0 g の n -ヘキサン 50 ml 溶液に室温で amberlyst 15 3.2 g を加え、200℃で11時間封管した後、amberlyst 15 を濾去した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ n -ヘキサン）で精製分離し、

標記化合物 4. 8 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (1H, dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz), 7.02 (1H, dt, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.41 - 7.44 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

製造例 I-36-c

5-フルオロ-2-ベンゾ[b]フランボロン酸

窒素雰囲気下、5-フルオロベンゾフラン 2.0 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に -78°C で 1.59 M n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 18.5 ml を加え、同温で 10 分間、 0°C で 10 分間攪拌した。 -78°C でトリエトキシボラン 3.7 ml を加え、 0°C まで昇温しながら 2 時間攪拌した。1 規定塩酸 30 ml を加えて、室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： n -ヘキサン = 1 : 3 ~ 1 : 1）で精製分離し、標記化合物 525 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (1H, dt, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J = 4.0, 8.8$ Hz)

製造例 I-36-d

3-ヨード-5-ニトロ-1H-インダゾール

5-ニトロインダゾール 17.0 g のジメチルホルムアミド 100 ml に室温で N -ヨードスクシイミド 24.6 g を加え、 80°C で 7 時間攪拌した。放冷後、反応液に水 150 ml およびジエチルエーテル 200 ml を加え、析出した結晶を濾取した。結晶を水、イソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物 27.5 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.74 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 12.01 (1H, brs)

製造例 I-36-e

3-ヨード-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール

窒素雰囲気下、3-ヨード-5-ニトロ-1H-インダゾール 27.5 g のテト

ラヒドロフラン 300 ml 溶液に 0℃ で 60% 水素化ナトリウム 6.1 g を加えて、同温で 10 分間攪拌した。塩化トリチル 39.8 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 48.5 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 6.42 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.13 - 7.32 (15H, m), 7.89 (1H, ddd, $J = 0.4, 2.4, 9.2$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

製造例 I-36-f

3-(5-フルオロ [b] ベンゾフラン-2-イル)-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール

製造例 I-26-c の方法に準じて、3-ヨード-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール 500 mg および 5-フルオロ-2-ベンゾ [b] フランボロン酸 178 mg より、標記化合物 255 mg を淡黄色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (1H, dd, $J = 0.8, 9.2$ Hz), 7.08 (1H, dt, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.15 - 7.36 (17H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 4.0, 9.2$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 9.25 (1H, dd, $J = 0.8, 2.4$ Hz)

製造例 I-36-g

3-(5-フルオロ [b] ベンゾフラン-2-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 I-26-d の方法に準じて、3-(5-フルオロベンゾ [b] フラン-2-イル)-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール 250 mg を出発原料として、標記化合物 178 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (2H, brs), 6.25 (1H, dd, $J = 0.8, 9.2$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 6.97 (1H, dt, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.20 - 7.31 (15H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 4.0, 9.2$ Hz)

実施例 I-1

N5-(3-ピリジルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

製造例 I-14 で製造した 3-(4-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボン酸 150 mg のジメチルホルムアミド 2.5 ml 溶液に、3-ピコリルアミン 70 mg のジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (=WSC·HCl) 124 mg を加え、室温で 4 日間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル 25 ml に溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた粗結晶を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物 109 mg を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.55 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.34-7.44 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07 (2H, dd, J = 5.6, 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.23 (1H, t, J = 5.6 Hz), 13.49 (1H, s).

実施例 I-2

N5-(3-ピリジルメチル)-3-(3-クロロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

実施例 I-1 に準じ、製造例 I-15 で製造した 3-(3-クロロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボン酸 60 mg と、3-ピコリルアミン 35 mg から、標記化合物 36 mg を白色針状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.62 (1H, s), 9.26 (1H, t, J = 5.6 Hz), 13.62 (1H, s).

実施例 I-3

N5-(3-ピリジルメチル)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-5-インダゾールカルボキサミド

実施例 I - 1 に準じ、製造例 I - 1 6 で製造した 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 53 mg と、3 - ピコリルアミン 28 mg から、標記化合物 28 mg を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.56 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.79-7.87 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.59 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.26 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.69 (1H, s).

実施例 I - 4

N5 - (3 - ピリジルメチル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボキサミド

実施例 I - 1 に準じ、製造例 I - 1 8 で製造した 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 14 mg と、3 - ピコリルアミン 12 mg から、標記化合物 8 mg を白色無晶形粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.56 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 7.48 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.26 (1H, t, J = 5.6 Hz), 13.49 (1H, s).

実施例 I - 5

N5 - [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル] - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 150 mg と、バリノールの 0.5 M アセトニトリル溶液 1.2 ml を出発原料として、実施例 I - 1 に準じて、標記化合物 50 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (3H, d, J = 8.0 Hz), 0.92 (3H, d, J = 8.0 Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 3.78-3.87 (1H, m), 4.55-4.66 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 10.1

Hz), 7.86-7.96 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.54 (1H, s)

実施例 I - 6

N5 - [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 50 mg と、R (-) - 2 - フェニルグリシノール 30 mg を出発原料として、実施例 I - 1 に準じて、標記化合物 20 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.64-3.79 (2H, m), 4.88 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.12 (1H, dt, $J = 5.7, 8.2$ Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.28 (1H, dt, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.29-7.34 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.61 (1H, dt, $J = 6.3, 8.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 13.57 (1H, s)

実施例 I - 7

N5 - [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェネチル] - 3 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 1 H - 5 - インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 19 で製造した 3 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 50 mg のジメチルホルムアミド 4 ml 溶液に、(2 S) - 2 - アミノ - 2 - フェニル - 1 - エタノール 28 mg、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 39 mg、および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 49 mg を加え、室温で 5 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル 40 ml を加えた後、水、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた粗結晶を酢酸エチル - ジエチルエーテルより再結晶し、標記化合物 46 mg を淡赤結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.66-3.81 (2H, m) 5.00 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.16 (1H, td, $J = 8.0, 5.6$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.65-8.70 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J = 8.0$

Hz), 13.55 (1H, s).

実施例 I - 8

N5 - [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 180 mg と、1 - アミノ - 1 - シクロペンタンメタノール 115 mg を出発原料として、実施例 I - 7 に準じて、標記化合物 16 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.51-1.60 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.60 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.87 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.26 (1H, dt, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.59 (1H, dt, J = 6.3, 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 1.6, 2.7, 10.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.49 (1H, s), 13.51 (1H, s)

実施例 I - 9

N5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 180 mg と、2 - アミノ - 1 - フェニルエタノール 137 mg を出発原料として、実施例 I - 7 に準じて、標記化合物 75 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 3.30-3.37 (1H, m), 3.51 (1H, ddd, J = 4.6, 5.8, 13.2 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 4.6, 8.3 Hz), 5.56 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.28 (1H, dt, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dt, J = 6.3, 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 13.54 (1H, bs)

実施例 I - 10

N5 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 180 mg と、1 - アミノ - 2 - プロパノール 0.08 ml を出発原料

として、実施例 I - 7 に準じて、標記化合物 60 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, d, $J = 5.0\text{ Hz}$), 3.38 (1H, ddd, $J = 4.9, 7.4, 14.0\text{ Hz}$), 3.73 (1H, ddd, $J = 3.0, 6.5, 14.0\text{ Hz}$), 4.06-4.13 (1H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 7.14 (1H, dt, $J = 2.5, 8.1\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dt, $J = 6.2, 8.1\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, ddd, $J = 1.4, 2.5, 9.7\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$)

実施例 I - 11

N5 - [1 - (4-クロロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1 H-5-インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3-フルオロフェニル) - 1 H-5-インダゾールカルボン酸 180 mg と、2-アミノ-2 - (4-クロロフェニル) - 1-エタノール 112 mg を出発原料として、実施例 I - 7 に準じて、標記化合物 55 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.03 (1H, dd, $J = 5.4, 11.4\text{ Hz}$), 4.07 (1H, dd, $J = 4.1, 11.4\text{ Hz}$), 5.30 (1H, ddd, $J = 4.1, 5.4, 11.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dt, $J = 2.3, 8.0\text{ Hz}$), 7.36 (4H, s), 7.49 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.68 (1H, ddd, $J = 1.5, 2.3, 9.9\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J = 1.7, 8.7\text{ Hz}$), 8.55 (1H, d, $J = 1.7\text{ Hz}$)

実施例 I - 12

N5 - {2-ヒドロキシ-1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1 H-5-インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3-フルオロフェニル) - 1 H-5-インダゾールカルボン酸 162 mg と、2-アミノ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1-エタノール 130 mg を出発原料として、実施例 I - 7 に準じて、標記化合物 80 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3.66-3.83 (2H, m), 5.07 (1H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 5.12-5.22 (1H, m), 7.28 (1H, dt, $J = 2.5, 8.7\text{ Hz}$), 7.58-7.68 (2H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.80 (1H, bd, $J = 10.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 8.7$

Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.62 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 13.58 (1H, s)

実施例 I - 13

N5 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H - 5-インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H - 5-インダゾールカルボン酸 180mg と、3-アミノ-1, 2-プロパンジオール 0.08ml を出発原料として、実施例 I - 7 に準じて、標記化合物 40mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.17-3.24 (1H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.40-3.57 (1H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.59 (1H, bs), 4.86 (1H, bs), 7.27 (1H, dt, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.60 (1H, dt, J = 6.3, 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 5.6 Hz)

実施例 I - 14

N5 - [1 - (2-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H - 5-インダゾールカルボキサミド

製造例 I - 4 で得られた 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H - 5-インダゾールカルボン酸 180mg と、2 - (2-フルオロフェニル) グリシノール 155mg を出発原料として、実施例 I - 7 に準じて、標記化合物 51mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.66 (1H, dd, J = 5.3, 11.0 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 8.0, 11.0 Hz), 5.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.41 (1H, ddd, J = 5.3, 8.0, 8.1 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.50 (1H, dt, J = 2.4, 7.9 Hz), 7.62 (1H, dt, J = 6.3, 7.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 1.6, 2.4, 10.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.6, 9.0 Hz), 8.62 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 8.1 Hz)

実施例 I - 15

N3 - [3 - (3-フルオロフェニル) - 1H - 5-インダゾリル] ニコチナミド

製造例 I - 26 で製造した tert-ブチル 5-アミノ-3 - (3-フルオロフ

エニル) - 1 H-1-インダゾールカルボキシレート 100mg と、トリエチルアミン 0.1ml のテトラヒドロフラン溶液 5ml に、ニコチン酸クロリド塩酸塩 5mg を加え室温で 2 日攪拌した。反応終了後、反応液を製造例 I-25-b に従い 5N 塩酸で処理し、標記化合物 62mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.24 (1H, dt, J = 2.4, 8.3 Hz), 7.55-7.63 (3H, m), 7.69 (1H, ddd, J = 1.7, 2.4, 10.2 Hz), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.32 (1H, dt, J = 1.9, 8.1 Hz), 8.57 (1H, s), 8.76 (1H, dd, J = 1.9, 5.0 Hz), 9.14 (1H, d, J = 2.4 Hz) 10.53 (1H, s), 13.39 (1H, s)

実施例 I-16

N1-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]-2-(2-チエニル) アセタミド

製造例 I-26 で製造した *tert*-ブチル 5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 120mg と、2-チオフェン酢酸クロリド 0.05ml を出発原料として実施例 I-15 に従い、標記化合物 20mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 4.01 (2H, s), 7.06-7.13 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 1.8, 4.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.41 (1H, bs), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dt, J = 6.0, 7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.6 Hz)

実施例 I-17

N1-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]-2-(4-ピリジル) アセタミド

製造例 I-26 で製造した *tert*-ブチル 5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 50mg と、4-ピリジル酢酸・塩酸塩 26mg、トリエチルアミン 0.05ml のテトラヒドロフラン溶液 5ml に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 37mg を縮合剤として室温で反応液に加えた。反応終了後、反応液を製造例 I-25-b に従い 5N 塩酸で処理し、標記化合物 11mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 3.73 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J = 1.8, 9.1$ Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55-7.60 (5H, m), 10.03 (1H, bs), 13.35 (1H, s)

実施例 I - 18

N-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]メタンスルホナミド

製造例 I - 26 で製造した *tert*-ブチル 5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 50mg のテトラヒドロフラン 2ml 溶液に、トリエチルアミン 30 μ l、および塩化メタンスルホン 15 μ l を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた粗結晶を酢酸エチル-ジエチルエーテルより再結晶し、標記化合物 26mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 2.92 (3H, s), 7.24 (1H, dt, $J = 2.7, 8.8$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 13.40 (1H, bs)

実施例 I - 19

N1-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]-2,2,2-トリフルオロ-1-エタンスルホナミド

製造例 I - 26 で製造した *tert*-ブチル 5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 50mg と、塩化 2,2,2-トリフルオロ-1-エタンスルホン 0.02ml を出発原料として、実施例 I - 18 に準じ、標記化合物 26mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 4.48 (2H, q, $J = 10.0$ Hz), 7.24 (1H, dt, $J = 2.6, 8.0$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 1.8, 8.9$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J = 5.8, 8.0$), 7.61 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.67 (1H, ddd, $J = 1.5, 2.6, 10.1$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.29 (1H, bs), 13.42 (1H, s)

実施例 I - 20

N1 - [3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾリル] - 4-メチル
- 1-ベンゼンスルホナミド

製造例 I - 26 で製造した *tert*-ブチル 5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 50mg と、塩化 p-トルエンスルホン 30mg を出発原料として、実施例 I - 18 に従い、標記化合物 35mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 2.28 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J = 1.8, 9.1 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55-7.60 (5H, m), 10.03 (1H, bs), 13.35 (1H, s)

実施例 I - 21

N4 - [3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾリル] - 4-モルホリンカルボキサミド

製造例 I - 26 で製造した *tert*-ブチル 5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 50mg と、4-モルホリンカルボニルクロリド 30mg を出発原料として、実施例 I - 18 に従い、標記化合物 30mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 3.40-3.47 (4H, m), 3.58-3.63 (4H, m), 7.21 (1H, dt, J = 2.7, 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 1.4, 8.8), 7.56 (1H, dt, J = 6.5, 8.0 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 1.6, 2.7, 10.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.59 (1H, s), 13.21 (1H, s)

実施例 I - 22

N1 - [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] - (E) - 3 - [3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾリル] - 2-プロペナミド

製造例 I - 25 で得られた (E) - [3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾリル] - 2-プロペン酸 50mg と、S (+) - 2-フェニルグリシノール 18mg を出発原料として、実施例 I - 7 に準じて、標記化合物 11mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 3.61 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.93 (1H, t, J = 5.5 Hz),

4.98 (1H, dt, $J = 5.5, 8.1$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.24 (1H, dt, $J = 2.6, 8.6$ Hz), 7.28-7.36 (4H, m), 7.56 (1H, dt, $J = 6.0, 7.9$ Hz), 7.55 (1H, dt, $J = 7.9, 6.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, ddd, $J = 1.6, 2.3, 10.7$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 13.50 (1H, s)

実施例 I - 23

a ; 3-(3-フルオロフェニル)-5-{[(3S)テトラヒドロ-3-フラニルオキシ]メチル}-1-トリチル-1H-インダゾール

窒素雰囲気下、(S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン 40 mg のテトラヒドロフラン溶液に、60%水素化ナトリウム(油性) 15 mg を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に、製造例 I-32 で製造した 5-(クロロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール 150 mg、沃化ナトリウム 45 mg を加え、室温で5日間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル 20 ml で抽出した。有機層を半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=0:1~1:9)で精製分離し、標記化合物 84 mg を白色無晶形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1.90-1.97 (2H, m), 3.63-3.77 (4H, m), 4.19-4.25 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17-7.40 (16H, m), 7.56 (1H, td, $J = 8.0, 6.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (1H, s).

b ; 3-(3-フルオロフェニル)-5-{[(3S)テトラヒドロ-3-フラニルオキシ]メチル}-1H-インダゾール

3-(3-フルオロフェニル)-5-{[(3S)テトラヒドロ-3-フラニルオキシ]メチル}-1-トリチル-1H-インダゾール 82 mg の塩化メチレン 1.6 ml 溶液にトリイソプロピルシラン 0.05 ml およびトリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 15 ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水(2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

乾燥した。溶媒を留去後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝１：４）で精製分離し、標記化合物 36 mg を高粘性の無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.93-2.01 (2H, m), 3.64-3.81 (4H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.62 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.24 (1H, td, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, td, J = 8.0, 6.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 10.4, 1.6, 2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.04 (1H, s), 13.38 (1H, s).

実施例 I - 24

N-エチル-N' - [3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾリル]
ウレア

製造例 I - 26 で製造した *tert*-ブチル 5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 50 mg のテトラヒドロフラン溶液 5 ml に、エチルイソシアネート 0.015 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 5 N 塩酸 1 ml を加えさらに 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、ジイソプロピルエーテルを加えてろ過し、標記化合物 28 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (3H, t, J = 6.5 Hz), 3.11 (2H, dq, J = 5.6, 6.5 Hz), 6.06 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.21 (1H, dt, J = 2.9, 8.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 1.7, 8.9), 7.46 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.56 (1H, dt, J = 6.0, 8.1 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 1.4, 2.9, 10.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.48 (1H, s), 13.17 (1H, s)

実施例 I - 25

a ; [3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - (メトキシメチル) - 1H-5-インダゾリル] (2-チエニル) メタノール

製造例 I - 34 で製造した [3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - (メトキシメチル) - 1H-5-インダゾリル] メタノール 780 mg を製造例 I - 4 - c と同様に酸化することにより、3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - (メトキシメチル)

—1 H—5—インダゾールカルボキサリデヒド 700 mg を無色油状物として得た。

チオフェン 0.15 ml の乾燥テトラヒドロフラン溶液を、窒素雰囲気下—78℃に冷却し、n-ブチルリチウム (2.5 M ヘキサン溶液) 1.8 ml を滴下し、—20℃で1時間攪拌した。再び—78℃に冷却し、上述で得られた 3—(3-フルオロフェニル)—1—(メトキシメチル)—1 H—5—インダゾールカルボキサリデヒド 0.35 g の乾燥テトラヒドロフラン溶液 4 ml を反応液に加え、室温に昇温した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：6) で精製分離し標記化合物 90 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.37 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J = 1.0, 3.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 3.4, 4.8 Hz), 7.11 (1H, dt, J = 2.7, 8.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 1.0, 4.8 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 6.5, 8.2 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 1.9, 9.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, ddd, J = 1.2, 2.7, 9.9 Hz), 7.76 (1H, dt, J = 1.2, 8.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.9 Hz)

b ; [3—(3-フルオロフェニル)—1 H—5—インダゾリル] (2-チエニル) メタノン

[3—(3-フルオロフェニル)—1—(メトキシメチル)—1 H—5—インダゾリル] (2-チエニル) メタノール 90 mg を、製造例 I-4-c に従い酸化し、[3—(3-フルオロフェニル)—1—(メトキシメチル)—1 H—5—インダゾリル] (2-チエニル) メタノン 85 mg を無色粉末として得た。その化合物をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、5 規定塩酸 1 ml を加え1日加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：5) で精製分離し標記化合物 30 mg を無色針状結晶として得た。

上述の反応で不完全に脱保護した副成物である [3—(3-フルオロフェニル)

－1－（ヒドロキシメチル）－1*H*－5－インダゾリル]（2－チエニル）メタノン 17 mg は濃アンモニア水をメタノール中で作用させることにより、さらに標記化合物 11 mg を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.15 (1H, dt, J = 2.6, 8.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 3.8, 4.9 Hz), 7.50 (1H, dt, J = 6.6, 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 1.0, 3.8 Hz), 7.74-7.79 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.0, 4.9 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 1.4, 8.9 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.4 Hz)

実施例 I - 26

a ; *tert*-ブチル 3－（3－フルオロフェニル）－5－[ヒドロキシ（フェニル）メチル]－1*H*－1－インダゾールカルボキシレート

製造例 I - 25 - a で製造した *tert*-ブチル 3－（3－フルオロフェニル）－5－ホルミル－1*H*－1－インダゾールカルボキシレート 160 mg と、フェニルリチウムの 1.04 N シクロヘキサン溶液 0.58 ml を出発原料とし、実施例 I - 25 - a に準じて、標記化合物 30 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.73 (9H, s), 6.02 (1H, bs), 6.24 (1H, s), 7.17 (1H, ddt, J = 1.3, 2.7, 8.5 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.49 (1H, dt, J = 6.3, 7.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 1.5, 8.6 Hz), 7.72 (1H, ddd, J = 1.7, 2.7, 9.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 1.3, 7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6 Hz)

b ; [3－（3－フルオロフェニル）－1*H*－5－インダゾリル]（フェニル）メタノン

tert-ブチル 3－（3－フルオロフェニル）－5－[ヒドロキシ（フェニル）メチル]－1*H*－1－インダゾールカルボキシレート 30 mg を出発原料とし、製造例 I - 4 - c に従い酸化し、製造例 I - 25 - b に従い 5 規定塩酸処理することにより、標記化合物 4 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.25 (1H, ddt, J = 0.7, 2.7, 8.6 Hz), 7.52-7.59 (3H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.69 (1H, ddd, J = 1.4, 2.7, 10.4 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 0.7, 8.6 Hz), 7.75-7.80 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 1.5, 8.6 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 0.7,

1.5 Hz)

実施例 I-27

a ; (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(1H-3-インダゾリル)-2-プロペン-1-オン

1H-インダゾール 5.0 g を出発原料として、製造例 I-26-a~b に従い、ブロム化、tert-ブトキシカルボニル化を行った後、製造例 I-29-a に従い 3 位のアセチル化を行い tert-ブチル 3-アセチル-1H-1-インダゾールカルボキシレート 2.5 g を得た。このもの 1.5 g を、製造例 I-25-b に準じて 5 規定塩酸で処理し 1-(1H-3-インダゾリル) エタノン 860 mg を得た。このもの 240 mg と、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 0.4 ml の、トルエン 5 ml 溶液を 9 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）で精製分離し標記化合物 88 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 2.88 (3H, bs), 3.13 (3H, bs), 6.08 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 13.1 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 13.37 (1H, s)

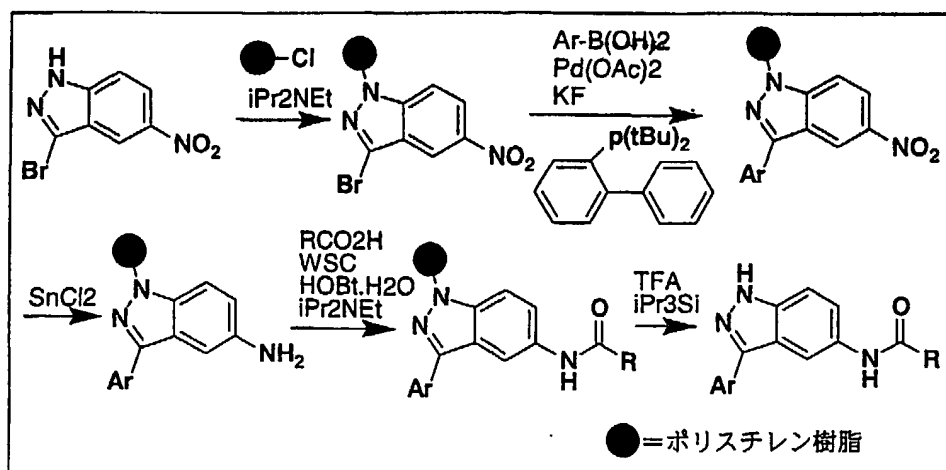
b ; 4-(1H-3-インダゾリル)-2-ピリミジナミン

金属ナトリウム 20 mg を乾燥エタノール 5 ml に溶解した。得られた溶液に、グアニジン塩酸塩 76 mg および (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(1H-3-インダゾリル)-2-プロペン-1-オン 85 mg を加え、12 時間加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝7：5）で精製分離し、標記化合物 55 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 6.69 (2H, bs), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.9 Hz)

実施例 I-28~I-100 の化合物は、以下に記した合成法 I-A で合成した。

合成法 I - A



TRANSTEMTMで標識したポリスチレン樹脂 (SynPhase Polystyrene D-Series, TritylTM) を96個用意し、10% 塩化アセチルの塩化メチレン溶液100ml中で3時間静置した。溶液を除去し、塩化メチレンで3回洗浄し、減圧下で乾燥し、樹脂を製造例 I - 26 - a で製造した3-ブromo-5-ニトロ-1H-インダゾール15g、ジイソプロピルアミンのN-メチルピロリドン溶液150ml中80℃で4時間加熱した。溶液を除去し、樹脂をN-メチルピロリドン、エタノール、水、メタノール、テトラヒドロフランで順次洗浄し、減圧下で乾燥した。

得られた樹脂を標識に従い8群 (各12個) に分配し、予め調製した8種の0.5Mボロン酸N-メチルピロリドン溶液15mlにそれぞれ加えた。各反応液に0.5M2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニルのN-メチルピロリドン溶液1.5ml、8Mフッ化カリウム水溶液1.8ml、酢酸パラジウム (II) 触媒量を加え、80℃で12時間加熱した。溶液を除去し、樹脂を上述の操作に準じ洗浄し、減圧下で乾燥して得られた樹脂を、2M塩化第二錫N-メチルピロリドン溶液150ml中80℃で4時間加熱した。溶液を除去し、樹脂を溶液を除去し、樹脂を上述の操作に準じ洗浄し、減圧下で乾燥した。

さらに樹脂を標識に従い12群 (各8個) に分配し、それぞれに予め調製した12種の0.5Mカルボン酸のN-メチルピロリドン溶液15mlを加えた。各容器

に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 1.15 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(=WSC) 1.2 ml、ジイソプロピルエチルアミン 2.0 ml を順次加え(スルホンアミド化合物においては、テトラヒドロフラン中、塩化スルホン試薬とジイソプロピルエチルアミンを加えた。)、1時間のソニケーション後、室温で一昼夜静置した。溶液を除去し、溶液を除去し樹脂を上述の操作に準じ洗浄し、減圧下で乾燥した。樹脂を標識に従い、96穴ピンプレートに配列した。

樹脂を、96穴ウェルプレートに予め調製したトリフルオロ酢酸 0.5 ml、トリイソプロピルシラン 0.1 ml、ジクロロメタン 0.5 ml の混合溶液に浸し、10分間のソニケーション後30分静置した。この操作を2回繰り返し、さらに樹脂を、ジメチルホルムアミド 1 ml で洗浄した。ついで、酸処理したウェル中に窒素を吹き付け、得られた各残渣を、洗浄操作で得られたジメチルホルムアミド溶液に溶解し、LC-MS [展開溶媒; 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液: 0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液=1:99~100:0/20分サイクル、流速; 2.0 ml/分、カラム; YMC Combiprep ODS-AM, 2.0 mmΦ x 50 mm (Long)] により精製分離し、下記化合物を得た。

実施例 I-28

2-(5-{[2-(1,1-ジオキソ-1⁶,4-チアジナ-4-イル)アセチル]アミノ}-1H-3-インダゾリル)安息香酸

MS (ESI) m/z 429 MH⁺

実施例 I-29

N7-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-5-インドリル)-1H-5-インダゾリル]ピシクロ[4.2.0]オクター-1(6),2,4-トリエン-7-カルボキサミド

MS (ESI) m/z 381 MH⁺

実施例 I-30

N1-[3-(8-キノリル)-1H-5-インダゾリル]-2,4-ジクロロベンザミド

MS (ESI) m/z 433 M^+

実施例 I-3 1

N1 - { 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H-5 - インダゾリル }
- 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) アセタミド

MS (ESI) m/z 474 M^+

実施例 I-3 2

N1 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H-5 - インダゾリル) - 1
- シクロペンタンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 362 MH^+

実施例 I-3 3

N7 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H-5 - インダゾリル) - 2,
3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 7 - カルボキサミド

MS (ESI) m/z 412 MH^+

実施例 I-3 4

N1 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H-5 - インダゾリル) - 3
- (2 - チエニル) プロパナミド

MS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I-3 5

N1 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H-5 - インダゾリル) - (E)
- 3 - シクロプロピル - 2 - プロペナミド

MS (ESI) m/z 360 MH^+

実施例 I-3 6

N1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H-5 - インダゾリル] - 1 - シクロプロパン
カルボキサミド

MS (ESI) m/z 328 MH^+

実施例 I-3 7

N2 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H-5 - インダゾリル] - 2 - チオフェンカル
ボキサミド

MS (ESI) m/z 370 MH^+

実施例 I - 3 8

N1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H - 5 - インダゾリル] - 8 - ヒドロキシオクタナミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I - 3 9

N1 - (3 - {3 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] フェニル} - 1 H - 5 - インダゾリル) - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 361 MH^+

実施例 I - 4 0

N1 - 3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 H - 5 - インダゾリル 3 - オキソ - 1 - シクロペンタンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 426 MH^+

実施例 I - 4 1

N1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H - 5 - インダゾリル] - 4 - (ヒドロキシメチル) ベンザミド

MS (ESI) m/z 394 MH^+

実施例 I - 4 2

N1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H - 5 - インダゾリル] - 4 - メトキシ - 1 - シクロヘキサンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 400 MH^+

実施例 I - 4 3

N1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H - 5 - インダゾリル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパナミド

MS (ESI) m/z 408 MH^+

実施例 I - 4 4

N1 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H - 5 - インダゾリル) - t r a n s - 4 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキサンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

実施例 I-45

N1-(3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-1H-5-インダゾリル)-2-(3-ピリジル)アセタミド

MS (ESI) m/z 369 MH^+

実施例 I-46

N1-(3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-1H-5-インダゾリル)-2-(3-チエニル)アセタミド

MS (ESI) m/z 374 MH^+

実施例 I-47

N2-(3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-1H-5-インダゾリル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 408 MH^+

実施例 I-48

N2-(3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-1H-5-インダゾリル)-2-フラミド

MS (ESI) m/z 344 MH^+

実施例 I-49

N3-(3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-1H-5-インダゾリル)-3-フラミド

MS (ESI) m/z 344 MH^+

実施例 I-50

N1-(3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-1H-5-インダゾリル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセタミド

MS (ESI) m/z 384 MH^+

実施例 I-51

N1-[3-(4-アセチルフェニル)-1H-5-インダゾリル]-2-(2-ピリジル)アセタミド

MS (ESI) m/z 371 MH^+

実施例 I-52

N1 - [3 - (4 - アセチルフェニル) - 1 H-5 - インダゾリル] - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) アセタミド

MS (ESI) m/z 430 MH^+

実施例 I-53

N1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H-5 - インダゾリル] - 4 - オキソペンタナミド

MS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 I-54

N1 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H-5 - インダゾリル) - 3 - メトキシプロパナミド

MS (ESI) m/z 352 MH^+

実施例 I-55

N3 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H-5 - インダゾリル) テトラヒドロ - 3 - フランカルボキサミド

MS (ESI) m/z 364 MH^+

実施例 I-56

N1 - (3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 1 H-5 - インダゾリル) - 3 - オキソ - 1 - インダンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 408 MH^+

実施例 I-57

N1 - [3 - (4 - アセチルフェニル) - 1 H-5 - インダゾリル] - 3 - フェノキシプロパナミド

MS (ESI) m/z 400 MH^+

実施例 I-58

N1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H-5 - インダゾリル] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロパナミド

MS (ESI) m/z 376 MH^+

実施例 I - 59

N1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H - 5 - インダゾリル] - 2 - (2 - オキシシクロペンチル) アセタミド

MS (ESI) m/z 384 MH^+

実施例 I - 60

N2 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H - 5 - インダゾリル) - (2 S) - 5 - オキシテトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 I - 61

N2 - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 H - 5 - インダゾリル) - (2 R) - 5 - オキシテトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 I - 62

N2 - (3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 1 H - 5 - インダゾリル) テトラヒドロ - 2 - フランカルボキサミド

MS (ESI) m/z 348 MH^+

実施例 I - 63

N3 - (3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 1 H - 5 - インダゾリル) - 2, 2 - ジメチル - 5 - オキシテトラヒドロ - 3 - フランカルボキサミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I - 64

N - (3 - フェニル - 1 H - 5 - インダゾリル) メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 288 MH^+

実施例 I - 65

4 - ({ [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 5 - インダゾリル] アミノ } スルホニル) 安息香酸

MS (ESI) m/z 412 MH^+

実施例 I-66

N1-[5-({[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]アミノ}スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]アセタミド

MS (ESI) m/z 446 MH⁺

実施例 I-67

N2-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-5-インダゾリル]-4-(フェニルスルホニル)-2-チオフエンスルホナミド

MS (ESI) m/z 526 MH⁺

実施例 I-68

N2-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1H-5-インダゾリル]-2-プロパンスルホナミド

MS (ESI) m/z 360 MH⁺

実施例 I-69

N1-[3-(2-チエニル)-1H-5-インダゾリル]-3,5-ジ(トリフルオロメチル)-1-ベンゼンスルホナミド

MS (ESI) m/z 492 MH⁺

実施例 I-70

N,N-ジメチル-N'-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-5-インダゾリル}スルファミド

MS (ESI) m/z 385 MH⁺

実施例 I-71

N2-{3-[3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-5-インダゾリル}-5-(2-ピリジル)-2-チオフエンスルホナミド

MS (ESI) m/z 569 MH⁺

実施例 I-72

N2-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-5-インダゾリル]-2-フラミド

MS (ESI) m/z 372 MH⁺

実施例 I-73

N1-[3-(3-エトキシフェニル)-1H-5-インダゾリル]-3-ヒドロキシ-3-メチルペンタナミド

MS (ESI) m/z 368 MH⁺

実施例 I-74

N1-(3-ジベンゾ[b, d]フラン-4-イル-1H-5-インダゾリル)-1-シクロプロパンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 368 MH⁺

実施例 I-75

N1-{3-[4-(tert-ブチル)フェニル]-1H-5-インダゾリル}-1-フェニル-1-シクロプロパンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 410 MH⁺

実施例 I-76

N1-[3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾリル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパナミド

MS (ESI) m/z 360 MH⁺

実施例 I-77

N1-{3-[3-フルオロ-4-(フェニル)フェニル]-2-オキソ-2-フェニルアセタミド}

MS (ESI) m/z 436 MH⁺

実施例 I-78

N1-{3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-5-インダゾリル]-4-(ジメチルアミノ)ベンザミド}

MS (ESI) m/z 441 MH⁺

実施例 I-79

N1-[3-(4-フェノキシフェニル)-1H-5-インダゾリル]-3-ヒドロキシ-3-メチルブタナミド

MS (ESI) m/z 402 MH⁺

実施例 I-80

N1-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-5-インダゾリル]-(1S,2S)-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド

MS (ESI) m/z 422 M⁺

実施例 I-81

N7-[3-(3-アセチルフェニル)-1H-5-インダゾリル]ピシクロ[4.2.0]オクター-1(6),2,4-トリエン-7-カルボキサミド

MS (ESI) m/z 382 MH⁺

実施例 I-82

N4-[3-(3-アセチルフェニル)-1H-5-インダゾリル]イソニコチナミド

MS (ESI) m/z 357 MH⁺

実施例 I-83

N1-[3-(3-アセチルフェニル)-1H-5-インダゾリル]-(2R)-2-アミノ-2-シクロヘキシルエタナミド

MS (ESI) m/z 391 MH⁺

実施例 I-84

N1-[3-(5-アセチル-2-チエニル)-1H-5-インダゾリル]-1-シクロブタンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 340 MH⁺

実施例 I-85

N1-[3-(4-ビフェニル)-1H-5-インダゾリル]-1-フェニル-1-シクロペンタンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 458 MH⁺

実施例 I-86

N3-[3-(3-ビフェニル)-1H-5-インダゾリル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 445 MH⁺

実施例 I-87

N1- {3- [3, 5-ジ (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-5-インダ
ゾリル} - (2 R) -2-アミノ-3, 3-ジフェニルプロパナミド

MS (ESI) m/z 569 MH⁺

実施例 I-88

N1- (3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-1 H-5-インダゾリル) - (2 R)
-2-アミノ-3, 3-ジメチルブタナミド

MS (ESI) m/z 363 MH⁺

実施例 I-89

N1- (3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-1 H-5-インダゾリル) - (2 R)
-2-アミノ-3- (ベンジルオキシ) プロパナミド

MS (ESI) m/z 427 MH⁺

実施例 I-90

N1- (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-1 H-5-インダゾリル) - (2
R) -2-アミノ-3-フェニルプロパナミド

MS (ESI) m/z 413 MH⁺

実施例 I-91

N1- (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-1 H-5-インダゾリル) - (2
R) -2-アミノ-3-メチルブタナミド

MS (ESI) m/z 365 MH⁺

実施例 I-92

N2- [3- (2-チエニル) -1 H-5-インダゾリル] -2-ピリジンカルボ
キサミド

MS (ESI) m/z 321 MH⁺

実施例 I-93

N1- [3- (2-フリル) -1 H-5-インダゾリル] -3-ヒドロキシ-2-
フェニルプロパナミド

MS (ESI) m/z 348 MH⁺

実施例 I-94

N-[3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾリル]メタンスルホナミドMS (ESI) m/z 338 MH⁺

実施例 I-95

N1-[3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾリル]アセタミドMS (ESI) m/z 302 MH⁺

実施例 I-96

N1-{3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-5-インダゾリル}
-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アセタミドMS (ESI) m/z 440 MH⁺

実施例 I-97

N1-[3-(3-チエニル)-1H-5-インダゾリル]-2-メトキシアセタ
ミドMS (ESI) m/z 288 MH⁺

実施例 I-98

N1-[3-(1H-2-ピローリル)-1H-5-インダゾリル]-(3S)
-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパナミドMS (ESI) m/z 347 MH⁺

実施例 I-99

N1-[3-(2,4-ジメトキシ-5-ピリミジニル)-1H-5-インダゾリ
ル]-2-(2-チエニル)アセタミドMS (ESI) m/z 396 MH⁺

実施例 I-100

N1-[3-(3-ピリジル)-1H-5-インダゾリル]-(3R)-3-ヒド
ロキシ-3-フェニルプロパナミドMS (ESI) m/z 359 MH⁺

実施例 I-101~I-107の化合物は、以下に記した合成法 I-B で合成した。

合成法 I-B

合成法 I-A に従い塩化第二錫までの処理を行った後、樹脂を標識に従い 2 群 (各 48 個) に分配し、それぞれに Fmoc 基でアミノ基が保護された 2 種のアミノ酸の、0.5 M N-メチルピロリドン溶液を加えアミド化をおこなった。樹脂を洗浄した後、全ての樹脂を 20% のピペリジンを含む N-メチルピロリドン溶液で処理し、Fmoc 基を除去した。

得られた樹脂を標識に従い 12 群 (各 8 個) に分配し、その内の 10 群に予め調製した 5 種のアルキルブロミドの 0.5 M N-メチルピロリドン溶液と炭酸セシウム加え、アミノ基のアルキル化を行った。以後、合成法 I-A に準じて酸処理を行った後、合成法 I-A に準じ LC-MS での分離精製を行い、下記化合物を得た。

実施例 I-101

N2-[3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-1H-5-インダゾリル]-(2S)-
テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 347 MH^+

実施例 I-102

N2-[3-(5-アセチル-2-チエニル)-1H-5-インダゾリル]-(2S)-
1-ベンジルテトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 445 MH^+

実施例 I-103

N2-[3-(3-エトキシフェニル)-1H-5-インダゾリル]-(2S)-
1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]テトラヒドロ-1H-2-ピロール
カルボキサミド

MS (ESI) m/z 509 MH^+

実施例 I-104

N4-[3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾリル]-4-ピペリジんカル
ボキサミド

MS (ESI) m/z 371 MH^+

実施例 I-105

N4-[3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1H-5-インダゾリル]-1-
-ベンジル-4-ピペリジンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 467 MH⁺

実施例 I-106

N4-[3-(4-アセチルフェニル)-1H-5-インダゾリル]-1-(2,
4-ジフルオロベンジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 489 MH⁺

実施例 I-107

{3-[4-({ [3-(1-ナフチル)-1H-5-インダゾリル] アミノ } カ
ルボニル) ピペリジノ] メチル} 安息香酸メチル

MS (ESI) m/z 519 MH⁺

実施例 I-108~I-156の化合物は、以下に記した合成法 I-C で合成した。

合成法 I-C

製造例 I-1~I-25で製造した、種々のインダゾールカルボン酸180mgのジメチルホルムアミド溶液6mlを、0.5mlずつ数本の試験管に分注し、各々に1.1当量の、種々のアミンを加えた。反応液に1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の1M ジメチルホルムアミド溶液0.065ml、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(=WSC)の1M ジメチルホルムアミド溶液0.130ml、ジイソプロピルエチルアミン0.05mlを順次加え、ソニケーションを10分間した後、一昼夜静置した。それぞれの反応液を合成法 I-A に準じた条件で、LC-MSにより分離精製し、被験化合物を得た。

実施例 I-108

[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル] (モルホリノ) メタ
ノン

MS (ESI) m/z 326 MH⁺

実施例 I-109

[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル] (4-メチルピペラジノ) メタノン

MS (ESI) m/z 339 MH^+

実施例 I-110

[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル] (4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ) メタノン

MS (ESI) m/z 416 MH^+

実施例 I-111

N5-(3-モルホリノプロピル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 383 MH^+

実施例 I-112

N5-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]-3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 342 MH^+

実施例 I-113

N5-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-1-イミダゾリルメチル)エチル]-3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 380 MH^+

実施例 I-114

N5-[(1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I-115

N5-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 328 MH^+

実施例 I-116

N5 - [(1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 328 MH⁺

実施例 I - 117

N5 - (2-ピペリジノエチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 367 MH⁺

実施例 I - 118

N5 - (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 354 MH⁺

実施例 I - 119

N5 - [2 - (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 344 MH⁺

実施例 I - 120

N5-エチル-N5 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 328 MH⁺

実施例 I - 121

N5 - [4 - (アミノスルホニル) ベンジル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 437 MH⁺

実施例 I - 122

N5 - [(1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] - 3 - (2-フルオロフェニル) 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 368 MH⁺

実施例 I - 123

N5 - [(1R, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - (2-キノリル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 387 MH⁺

実施例 I - 124

N5 - [1 - (メトキシメチル) プロピル] - 3 - (2-キノリル) 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 375 MH⁺

実施例 I - 125

N5 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 3 - (2-キノリル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 457 MH⁺

実施例 I - 126

N5 - [(1R, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] - 3 - (3-キノリル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 401 MH⁺

実施例 I - 127

N5 - [2 - (1H-3-インドリル) エチル] - 3 - (4-キノリル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 368 MH⁺

実施例 I - 128

N5 - (5-ヒドロキシペンチル) - 3 - (- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 381 MH⁺

実施例 I - 129

N5 - シクロプロピル - 3 - フェニル - 1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 278 MH⁺

実施例 I - 130

N5 - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - 3 - (2-ナフチル) - 1H-5-イ

ンダゾールカルボキサミドMS (ESI) m/z 373 MH^+

実施例 I-131

N5-(3-ピリジルメチル)-3-(5-アセチル2-チエニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミドMS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 I-132

N5-[(1S)-2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル]-3-(3-アセチルフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミドMS (ESI) m/z 373 $M+Na^+$

実施例 I-133

N6-(3-メトキシベンジル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-6-インダゾールカルボキサミドMS (ESI) m/z 376 MH^+

実施例 I-134

N7-[3-(1H-1-イミダゾリル)プロピル]-3-(3-フルオロフェニル)-1H-7-インダゾールカルボキサミドMS (ESI) m/z 364 MH^+

実施例 I-135

N1-シクロプロピル-2-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]アセタミドMS (ESI) m/z 310 MH^+

実施例 I-136

N1-(3-メトキシフェネチル)-2-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル]アセタミドMS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I-137

N5-[3-(2-オキソテトラハイドロ-1H-1-ピローリル)プロピル]

－3－ベンゾ [b] チオフェン－2－イル－1 H－5－インダゾールカルボキサミ
ド

MS (ESI) m/z 419 MH^+

実施例 I－138

N5－[2－(2－チエニル) エチル]－3－ベンゾ [b] チオフェン－2－イル
－1 H－5－インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I－139

N5－(2－フェノキシエチル)－3－ベンゾ [b] フラン－2－イル－1 H－5
－インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 I－140

N5－(3－テトラヒドロ－1 H－1－ピローリルプロピル)－3－ベンゾ
[b] フラン－2－イル－1 H－5－インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 389 MH^+

実施例 I－141

N5－[2－(1 H－3－インドリル) エチル]－3－(2－ナフチル)－1 H－
5－インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 431 MH^+

実施例 I－142

N5－(2, 3－ジヒドロ－1 H－2－インデニル)－3－(3－フルオロフェニ
ル)－1 H－5－インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 I－143

N5－シクロプロピル－3－(3－フルオロフェニル)－1 H－5－インダゾール
カルボキサミド

MS (ESI) m/z 296 MH^+

実施例 I－144

N5 - (2-フリルメチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1 H-5-インダ
ゾールカルボキサミド

MS (ESI)m/z 336 MH⁺

実施例 I - 1 4 5

N5 - テトラヒドロ-2-フラニルメチル-3 - (3-フルオロフェニル) - 1 H
- 5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI)m/z 340 MH⁺

実施例 I - 1 4 6

N5 - (2-モルホリノエチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1 H-5-イ
ンダゾールカルボキサミド

MS (ESI)m/z 369 MH⁺

実施例 I - 1 4 7

N5 - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) - 3 - (3-
フルオロフェニル) - 1 H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI)m/z 390 MH⁺

実施例 I - 1 4 8

N5 - [(2 R) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-2-クロメニルメチル] - 3 - (2
-ピリジル) - 1 H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI)m/z 385 MH⁺

実施例 I - 1 4 9

N5 - [1 - (メトキシメチル) プロピル] - 3 - (2-ピリジル) - 1 H-5-
インダゾールカルボキサミド

MS (ESI)m/z 325 MH⁺

実施例 I - 1 5 0

N5 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 3 - (3-ピリジル)
- 1 H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI)m/z 373 MH⁺

実施例 I - 1 5 1

N5-シクロプロピルメチル-3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 342 MH^+

実施例 I-152

N5-[(3R)-2-オキソテトラヒドロ-1H-3-フラニル]-3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 I-153

N5-[2-(2-フリル)-2-オキソエチル]-3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 396 MH^+

実施例 I-154

N5-[2-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 399 MH^+

実施例 I-155

N5-(2-エトキシエチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 328 MH^+

実施例 I-156

N5-[(3S)-2-オキソテトラヒドロ-1H-3-フラニル]-3-(2-キノリル)-1H-5-インダゾールカルボキサミド

MS (ESI) m/z 373 MH^+

実施例 I-157~I-162の化合物は、以下に記した合成法 I-D で合成した。

合成法 I-D

製造例 I-27、I-28、I-30 で得られた各種アミンを、ジメチルホルムアミドで 5 mg/ml の濃度に溶解し、1 ml ずつ試験管に分注した。それぞれに

予め調製した、種々のカルボン酸の0.5Mジメチルホルムアミド溶液0.05ml、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の1Mジメチルホルムアミド溶液0.025ml、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(=WSC)の1Mジメチルホルムアミド溶液0.05mlを加え、室温で一晩攪拌した。[スルホンアミド化合物においては、テトラヒドロフラン中で、トリエチルアミン存在下に、塩化メタンスルホニルと反応させた。] それぞれを合成法I-Aに準じた条件で、LC-MSにより分離精製し、下記化合物を得た。

実施例I-157

ベンジル N-((1S)-2-{ [3-(3-フルオロフェニル)-1H-6-インダゾリル] アミノ }-1-メチル-2-オキソエチル) カルバメート

MS (ESI) m/z 433 MH⁺

実施例I-158

N1-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-7-インダゾリル]-3-フェノキシベンザミド

MS (ESI) m/z 424 MH⁺

実施例I-159

N1-{ [3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル] メチル }-1-シクロプロパンカルボキサミド

MS (ESI) m/z 310 MH⁺

実施例I-160

N1-{ [3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル] メチル }-3-メトキシベンザミド

MS (ESI) m/z 376 MH⁺

実施例I-161

N1-{ [3-(3-フルオロフェニル)-1H-5-インダゾリル] メチル }-3-フェノキシプロパナミド

MS (ESI) m/z 390 MH⁺

実施例I-162

N3- { [3- (3-フルオロフェニル) -1H-5-インダゾリル] メチル} テ
トラヒドロ-3-フランカルボキサミド

MS (ESI) m/z 340 MH⁺

実施例 I-163 ~ I-166 の化合物は、以下に記した合成法 I-E で合成した。

合成法 I-E

製造例 I-29, I-36 で得られたアミンを、ジメチルホルムアミドで 20 mg/ml の濃度に溶解し、0.5 ml ずつ試験管に分注した。それぞれに予め調製した、種々のカルボン酸の 0.5 M ジメチルホルムアミド溶液 0.08 ml、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・水和物の 0.5 M ジメチルホルムアミド溶液 0.1 ml、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドの 1 M ジメチルホルムアミド溶液 0.1 ml、ジイソプロピルエチルアミン 0.05 ml を順次加え、一昼夜静置した。反応試験管に水を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、溶媒を窒素吹き付けにより風乾して得られる残渣に、10% トリエチルシランを含有した 1:1 トリフルオロ酢酸ジクロロメタン混合溶液 1 ml を加え、1 時間静置した。反応液を窒素吹き付けにより風乾して得られる残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解して、それぞれを合成法 I-A に準じた条件で、LC-MS により分離精製し、下記化合物を得た。

実施例 I-163

N1- (3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル-1H-5-インダゾリル) -2- (3-チエニル) アセタミド

MS (ESI) m/z 374 MH⁺

実施例 I-164

N2- (3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル-1H-5-インダゾリル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

MS (ESI) m/z 408 MH⁺

実施例 I-165

シクロプロパンカルボン酸 [3- (5-フルオロベンゾ [b] フラン-2-イル)

-1H-インダゾール-5-イル] アミドMS (ESI) m/z 336 MH^+

実施例 I-166

5-オキソ-ピロリジン-(2S)-2-カルボン酸 [3-(5-フルオロベンゾ
[b]フラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル] アミドMS (ESI) m/z 379 MH^+

実施例 I-167~I-168の化合物は、以下に記した合成法 I-F で合成した。

合成法 I-F

製造例 I-33 で製造した *tert*-ブチル 3-(2-ナフチル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 0.19 g を出発原料として、製造例 I-30a~b に従い、*tert*-ブチル 5-(アミノメチル)-3-(2-ナフチル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 0.15 g を無色油状物として得た。これを、合成法 I-E の方法に準じて、種々のカルボン酸と反応させ、酸処理した後、それぞれの反応液を実施例 I-A に準じた条件で、LC-MS にて分離精製し、以下の化合物を得た。

実施例 I-167

N1-{[3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾリル]メチル}-3-メトキシプロパナミドMS (ESI) m/z 360 MH^+

実施例 I-168

N1-{[3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾリル]メチル}-2-(3-チエニル)アセタミドMS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 I-169~I-171の化合物は、以下に記した合成法 I-G で合成した。

合成法 I-G

製造例 I-33 で製造した *tert*-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)-3-

(2-ナフチル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 373mg の乾燥テトラヒドロフラン 10ml 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 0.17ml および塩化メタンスルホン 0.09ml を滴下し、20分撹拌した。得られた反応液 1ml ずつを試験管に分注し、各々に種々のアミンの 1M ジメチルホルムアミド溶液を 0.4ml ずつ加え、一昼夜撹拌した。懸濁した反応液は少量の水を加えた後、メンブランフィルターでろ過した。それぞれの反応液を合成法 I-A に準じた条件で、LC-MS にて分離精製し、被験化合物を得た。

実施例 I-169

4- { [3- (2-ナフチル)-1H-5-インダゾリル] メチル } モルホリン

MS (ESI) m/z 344 MH^+

実施例 I-170

5- (2, 3-ジヒドロ-1H-1-インドリルメチル)-3- (2-ナフチル)-1H-インダゾール

MS (ESI) m/z 376 MH^+

実施例 I-171

5- { [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジノ] メチル } -3- (2-ナフチル)-1H-インダゾール

MS (ESI) m/z 449 MH^+

実施例 I-172 ~ 173 の化合物は、以下に記した合成法 I-H で合成した。

合成法 I-H

製造例 I-33 で得られた *tert*-ブチル 5- (ヒドロキシメチル)-3- (2-ナフチル)-1H-1-インダゾールカルボキシレート 15mg およびテトラヒドロフラン 0.5ml を試験管に分注し、種々のフェノール類 1 当量を加えた。それぞれにトリフェニルホスフィン 15mg、ジエチルアゾジカルボキシレートの 40% トルエン溶液 0.02ml を加え、1週間静置した。反応液を合成法 I-A に準じた条件で、LC-MS にて分離精製し、溶媒を窒素吹き付けにより留去して得られる残渣に、10% トリエチルシランを含有した 1:1 トリフルオロ酢酸ジクロロメタン混合溶液 1ml を加え、1時間静置した。反応液を窒素吹き付けにより

留去して得られる残渣をN, N-ジメチルホルムアミド0.5 mlに溶解し合成法 I-Aに準じた条件で、LC-MSにて分離精製し、下記化合物を得た。

実施例 I-172

5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-3-(2-ナフチル)-1H-イン
ダゾール

MS (ESI)m/z 381 MH⁺

実施例 I-173

7-[3-(2-ナフチル)-1H-5-インダゾリル]メトキシ-2H-2-ク
ロメノン

MS (ESI)m/z 419 MH⁺

製造例 II-1-a

1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン

2-ブロモ-5-フルオロフェノール10 gをN, N-ジメチルホルムアミド105 mlに溶解し氷冷下で炭酸カリウム10.9 gとヨードメタン4.9 mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより標記化合物9.75 gを黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (3H, s), 6.59 (1H, td, J=8.4, 2.8 Hz), 6.65 (1H, dd, J=10.4, 2.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.4, 6.0 Hz)

製造例 II-1-b

(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-(3-フルオロフェ
ニル)-メタノン

塩化アルミニウム716 mgをシクロロメタン24.4 mlに懸濁し、-60℃で攪拌下に3-フルオロベンゾイルクロライド0.65 mlと、製造例 II-1-aで得られた1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン1 gを加えた。2時間30分かけて室温まで昇温し、さらに3時間攪拌した。氷冷下で反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１０）で精製分離し、標記化合物 856 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.27 - 7.58 (4H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)

製造例 II-1-c

4-フルオロ-5-(3-フルオロベンゾイル)-2-メトキシベンゾニトリル

製造例 II-1-b で得られた (5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - (3-フルオロフェニル) - メタノン 856 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 13.1 ml に溶解し、シアン化亜鉛 185 mg、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム 13.6 mg、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン 17.4 mg を加えて、窒素雰囲気下に 120℃ で 7 時間攪拌した。室温に戻してから反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）で精製分離し、標記化合物 203 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.30 - 7.37 (1H, m), 7.42 - 7.56 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)

製造例 II-1-d

3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 II-1-c で得られた 4-フルオロ-5-(3-フルオロベンゾイル)-2-メトキシベンゾニトリル 203 mg をテトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 3 ml に溶解し、室温攪拌下にヒドラジン-水和物 7.4 ml を加えた。室温で 14 時間攪拌後水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 172 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.01 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, td, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.54 (1H, td, $J = 8.4, 6.0$ Hz), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, $J = 8.4$ Hz), 8.37 (1H, s)

製造例 I I - 1 - e

3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸

製造例 I I - 1 - d で得られる 3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル 172 mg を酢酸 2 ml、水 0.7 ml、硫酸 0.5 ml に溶解し、110℃で18時間攪拌した。室温に戻してから水を加え、生成した結晶を水で洗浄することにより標記化合物 159 mg を淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.99 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.55 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.61 - 7.67 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.53 (1H, s)

製造例 I I - 2 - a

(3 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - (3 - フルオロフェニル) - メタノール

ジイソプロピルアミン 1.64 ml をテトラヒドロフラン 27 ml に溶解し、-50℃で攪拌下にノルマルブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液) 6.8 ml を加えた。-30℃で30分間攪拌した後、-60℃にし、製造例 I I - 1 - a で得られた 1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン 2 g を加えた。-60℃で1時間攪拌後、3 - フルオロベンズアルデヒド 1.55 ml を加え、1時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニア水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物 2.4 g を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.52 (3H, s), 3.56 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.92 - 6.99 (1H, m), 7.07 - 7.16

(2H, m), 7.30 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.8, 6.0 Hz)

製造例 I I - 2 - b

(3-ブロモ1-6-フルオロ-2-メトキシフェニル) - (3-フルオロフェニル) - メタノン

製造例 I I - 2 - a で得られる (3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル) - (3-フルオロフェニル) - メタノール 2.4 g をジクロロメタン 24.3 ml に溶解し、氷冷攪拌下 1-メチルモルフォリン-N-オキシド 1.28 g、粉末状 4A モレキュラーシーブ 3.65 g、テトラプロピルアンモニウムパーテネート 128 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液にイソプロピルアルコールを加えた後、セライトろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 8) で精製分離し、標記化合物 2.07 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 8.8, 8.0 Hz), 7.29 - 7.36 (1H, m), 7.42 - 7.50 (1H, m), 7.54 - 7.61 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 5.6 Hz)

製造例 I I - 2 - c

5-ブロモ-3- (3-フルオロフェニル) - 4-メトキシ-1H-インダゾール

製造例 I I - 1 - d の方法に準じて、製造例 I I - 2 - b で得られる (3-ブロモ1-6-フルオロ-2-メトキシフェニル) - (3-フルオロフェニル) - メタノン 0.959 g から、標記化合物 0.703 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (3H, s), 7.10 - 7.17 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 - 7.75 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz)

製造例 I I - 2 - d

3- (3-フルオロフェニル) - 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 2 - c で得られる、5-ブロモ-3- (3-フルオロフェニル)

−4−メトキシ−1*H*−インダゾール230mgをテトラヒドロフラン4.78mlに溶解し、−78℃で攪拌下、ノルマルブチルリチウム(1.59Mヘキサン溶液)0.99mlを加えた。−78℃で30分攪拌した後、ドライアイスを加えた。同温で10分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製分離し、標記化合物41.1mgを得た。

¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.55(3H, s), 7.14-7.21(1H, m), 7.36(1H, d, J=8.8 Hz), 7.50(1H, td, J=8.0, 6.0 Hz), 7.60-7.65(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.0 Hz), 7.88(1H, d, J=8.8 Hz)

製造例 II-3-a

2, 4-ジフルオロ-3-{(3-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル}-ベンゾニトリル

製造例 II-2-aの方法に準じて、2, 4-ジフルオロベンゾニトリル5gから標記化合物9.35gを黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.30(1H, s), 6.98-7.18(4H, m), 7.33(1H, td, J=8.0, 6.0 Hz), 7.58-7.65(1H, m)

製造例 II-3-b

2, 4-ジフルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル)-ベンゾニトリル

製造例 II-2-bの方法に準じて、製造例 II-3-aで得られる2, 4-ジフルオロ-3-{(3-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル}-ベンゾニトリル9.35gから、標記化合物6.29gを淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.19(1H, t, J=8.0 Hz), 7.36-7.44(1H, m), 7.52(1H, td, J=8.0, 6.0 Hz), 7.55-7.60(2H, m), 7.78-7.86(1H, m)

製造例 II-3-c

4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 II-1-dの方法に準じて、製造例 II-3-bで得られる2, 4-ジ

フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル)-ベンゾニトリル 952 mg から標記化合物 479 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 - 7.23 (1H, m), 7.49 - 7.66 (4H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m)

製造例 II-3-d

4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 II-1-e の方法に準じて、製造例 II-3-c で得られる 4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 220 mg から、標記化合物 246 mg を薄灰色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14 - 7.21 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.57 - 7.64 (1H, m), 7.68 - 7.73 (1H, m), 7.96 (1H, dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz)

製造例 II-4-a

(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-(3-フルオロフェニル)-メタノール

製造例 II-2-a の方法に準じて、2-ブロモ-5-フルオロトルエン 5.98 g から、標記化合物 11.6 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.96 - 7.00 (1H, m), 7.08 - 7.18 (1H, m), 7.31 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)

製造例 II-4-b

(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-(3-フルオロフェニル)-メタノン

製造例 II-2-b の方法に準じて、製造例 II-4-a で得られる (5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-(3-フルオロフェニル)-メタノール 11.6 g から、標記化合物 6.63 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.28 -

7.35 (1H, m), 7.46 (1H, td, $J = 8.0, 5.6$ Hz), 7.49 - 7.60 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 6.4$ Hz)

製造例 I I - 4 - c

5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-1H-インダゾール

製造例 I I - 1 - d の方法に準じて、製造例 I I - 4 - b で得られる (5-ブロモ-1-2-フルオロ-4-メチルフェニル) - (3-フルオロフェニル) - メタノン 2.42 g から、標記化合物 1.57 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.56 (3H, s), 7.09 - 7.16 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m), 8.21 (1H, s), 10.10 (1H, brs)

製造例 I I - 4 - d

3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 2 - d の方法に準じて、製造例 I I - 4 - c で得られる 5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-1H-インダゾール 670 mg から、標記化合物 195 mg を薄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.71 (3H, s), 7.12 - 7.20 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.50 - 7.81 (4H, m), 8.61 (1H, s)

製造例 I I - 5 - a

1, 5-ジブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン

1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン 1.6 g を硫酸 8.29 ml に懸濁し、氷冷下に N-ブロモスクシンイミド 1.62 g を加えた。室温で 17 時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で分離精製し、標記化合物 2.18 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)

製造例 I I - 5 - b

(5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) - (3-フルオロフェニル) -
メタノール

製造例 I I - 5 - a で得られる、1, 5-ジブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン 2.02 g をジエチルエーテル 38 ml 溶解し、-70℃で攪拌下、ノルマルブチルリチウム (1.58 M ヘキサン溶液) 4.9 ml を加えた。1 時間攪拌した後、m-フルオロベンズアルデヒド 4.9 ml を加え、15 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10) で分離精製し、標記化合物 0.96 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.07 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 9.6, 8.4$ Hz), 6.95 - 7.04 (1H, m), 7.07 - 7.18 (2H, m), 7.33 (1H, td, $J = 8.4, 6.0$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)

製造例 I I - 5 - c

(5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) - (3-フルオロフェニル) -
メタノン

製造例 I I - 2 - b の方法に準じて、製造例 I I - 5 - b で得られる (5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) - (3-フルオロフェニル) - メタノール 17.0 g から、標記化合物 8.34 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.30 - 7.64 (4H, m), 7.82 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)

製造例 I I - 5 - d

2, 4-ジフルオロ-5-(3-フルオロベンゾイル) - ベンゾニトリル

製造例 I I - 1 - c の方法に準じて、製造例 I I - 5 - c で得られる (5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) - (3-フルオロフェニル) - メタノン 4.03 g から、標記化合物 1.63 g を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.34 - 7.56 (4H, m), 7.93 (1H, t, $J = 7.2$ Hz)

製造例 I I - 5 - e

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 I I - 1 - d の方法に準じて、製造例 I I - 5 - d で得られる 2, 4-ジフルオロ-5-(3-フルオロベンゾイル)-ベンゾニトリル 1.63 g から、標記化合物 0.982 g を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.26 - 7.36 (1H, m), 7.50 - 7.63 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.80 - 7.86 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.88 (1H, d, J = 6.0 Hz)

製造例 I I - 5 - f

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 1 - e の方法に準じて、製造例 I I - 5 - e で得られる 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 653 mg から、標記化合物 415 mg を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.27 - 7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.63 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.70 - 7.76 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz)

製造例 I I - 6

3-(3-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 1 - e で得られる、3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 96.2 mg をジクロロメタン 3.36 ml に溶解し、氷冷下で三臭化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液) 4.0 ml を加え、室温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、標記化合物粗生成物 84.1 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.93 (1H, s), 7.13 - 7.23 (1H, m), 7.50 - 7.79 (3H, m), 8.63 (1H, s)

製造例 I I - 7 - a

2-アミノ-4-フルオロ-安息香酸 エチルエステル

2-アミノ-4-フルオロ-安息香酸 10 g をエタノール 129 ml に溶解し、硫酸 6.45 ml を加え 11 時間加熱還流した。室温に戻し、減圧下に溶媒を半分程度までに留去し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5）で分離精製し、標記化合物 7.57 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.88 (2H, brs), 6.28 - 6.38 (2H, m), 7.88 (1H, dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz)

製造例 I I - 7 - b

2-アセチルアミノ-4-フルオロ-安息香酸 エチルエステル

製造例 I I - 7 - a で得られる、2-アミノ-4-フルオロ-ベンゾイック-アシッド エチルエステル 3.84 g をピリジン 50 ml に溶解し、氷冷下にアセチルクロライド 1.64 ml を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を 1 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮することにより、標記化合物 4.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.14 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.73 - 6.81 (1H, m), 8.06 (1H, dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz), 11.3 (1H, brs)

製造例 I I - 7 - c

2-アセチルアミノ-4-フルオロ-5-ヨード-安息香酸 エチルエステル

硫酸銀 3.12 g を硫酸 45 ml に懸濁させ、水 5 ml を加えて室温で 15 分攪拌した。ヨージンモノクロライド 1 ml を加え室温で 1 時間攪拌した後、ろ過した。得られたろ液 44 ml に氷冷下、製造例 I I - 7 - b で得られる、2-アセチルアミノ-4-フルオロ-ベンゾイック-アシッド エチルエステル 2 g を加え、1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒

を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：5）で分離精製し、標記化合物 2.9 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.24 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 11.2$ Hz)

製造例 II-7-d

2-アセチルアミノ-4-フルオロ-5-(3-フルオロベンゾイル)-安息香酸 エチルエステル

製造例 II-7-c で得られる、2-アセチルアミノ-4-フルオロ-5-ヨードベンゾイックアシッド エチルエステル 812 mg をアニソール 13.9 ml に溶解し、炭酸カリウム 956 mg、3-フルオロフェニルボロン酸 356 mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド 49 mg を加えた。反応系内を一酸化炭素で置換し、一酸化炭素雰囲気下（常圧）、80℃で14時間攪拌した。室温に戻し、反応系内を窒素で置換してから水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：5）で分離精製し、標記化合物 234 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.27 (3H, s), 4.41 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.05 - 7.12 (1H, m), 7.20 - 7.46 (3H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 13.6$ Hz)

製造例 II-7-e

6-アセチルアミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 II-1-d の方法に準じて、製造例 II-7-d で得られる 2-アセチルアミノ-4-フルオロ-5-(3-フルオロベンゾイル)-ベンゾイックアシッド エチルエステル 234 mg から、標記化合物 160 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.32 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.12 - 7.19 (1H, m), 7.51 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.64 - 7.70

(1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.79 (1H, s), 8.99 (1H, s)

製造例 I I - 7 - f

6-アセチルアミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 7 - e で得られる、6-アセチルアミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 160 mg をエタノール 3 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml に溶解し、50℃で2時間攪拌した。室温に戻してから、1 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物 155 mg を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.24 (3H, s), 7.14 - 7.21 (1H, m), 7.56 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.63 - 7.68 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.79 - 8.85 (2H, m)

製造例 I I - 8 - a

4-フルオロ-3-[(3-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メトキシベンゾニトリル

窒素雰囲気下、4-フルオロ-3-メトキシベンゾニトリル 15.0 g および *N, N, N', N'*-ペンタメチルジエチレントリアミン 21.8 ml のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液に、-78℃で 1.59 M ノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液 65.5 ml を加え、同温で1時間攪拌した。同温で3-フルオロベンズアルデヒド 10.5 ml を滴下し、同温で1時間攪拌した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ノルマルヘキサン=1：10～1：3）で精製分離し、標記化合物 7.1 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 6.13 (1H, s), 6.98 (1H, dt, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, dt, J = 5.6, 8.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.0, 5.6 Hz)

製造例 I I - 8 - b

4-フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル)-5-メトキシベンゾニトリル

4-フルオロ-3-[(3-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メトキシベンゾニトリル 7.0 g のトルエン 70 ml 溶液に、室温で活性化二酸化マンガンを 11.1 g を加え、60℃で1日攪拌した後、二酸化マンガンをセライト濾去した。溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3）で精製分離し、標記化合物 640 mg を無色結晶物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.99 (3H, s), 7.35 (1H, dt, J = 1.2, 5.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.0, 5.6 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 5.6, 8.0 Hz), 7.51 - 7.58 (2H, m)

製造例 I I - 8 - c

3-(3-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

4-フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル)-5-メトキシベンゾニトリル 640 mg のエタノール 6 ml 溶液に、室温でヒドラジン-水和物 3 ml を加え、70℃で1日攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、析出した結晶を濾取した。結晶をエタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物 590 mg を無色結晶物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.03 (3H, s), 7.23 - 7.29 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.55 (1H, dt, J = 6.4, 8.0 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 6.4 Hz), 7.88 (1H, dt, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.2 Hz)

製造例 I I - 8 - d

3-(3-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

3-(3-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 450 mg に氷酢酸 6 ml、水 2 ml、濃硫酸 2 ml を順次加え、100℃で1日攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、析出した結晶を濾取した。結晶をイ

ソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物 428 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4.03 (3H, s), 7.27 (1H, dt, $J=2.4, 8.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.60 (1H, dt, $J=6.4, 8.0$ Hz), 7.69 (1H, ddd, $J=1.2, 2.4, 6.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.24 (1H, s)

製造例 II-9-a

(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-(3-フルオロフェニル)
メタノール

窒素雰囲気下、*N,N*-ジイソプロピルアミン 16.3 ml のテトラヒドロフラン 400 ml 溶液に 0℃ で 1.57 M ノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液 74.1 ml を加え、同温で 30 分間攪拌した。−78℃ に冷却後、5-ブロモ-2-フルオロトルエン 20.0 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を滴下した。同温で 1 時間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド 11.2 ml を滴下し、同温で 3 時間攪拌した。1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ノルマルヘキサン=1：20）で精製分離し、標記化合物 20.6 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (3H, s), 2.34 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.06 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.98 (1H, dt, $J=2.4, 8.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.31 (1H, dt, $J=6.0, 8.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz)

製造例 II-9-b

5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1*H*-インダゾール

(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-(3-フルオロフェニル)メタノール 20.0 g のトルエン 200 ml 溶液に、室温で活性化二酸化マンガン 16.7 g を加え、80℃ で 2 時間攪拌した後、二酸化マンガンを手洗い濾去した。溶媒を留去した後、残渣のエタノール 100 ml 溶液に、室温でヒドラジン-水和物 15.5 ml を加え、1 日加熱還流した。減圧下に濃縮し、酢酸エチルで希釈し、

有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のピリジン 20 ml 溶液を、封管中 200℃で10時間攪拌した。冷却後、減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび5規定塩酸に溶解させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 11.3 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 2.58 (3H, s), 7.15 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.4, 8.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 7.61 (1H, ddd, $J = 1.6, 2.4, 6.0$ Hz), 7.72 (1H, ddd, $J = 0.8, 1.6, 8.0$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz)

製造例 II-9-c

5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1-トリチル-1H-インダゾール

5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インダゾール 2.56 g のジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に、室温で水素化ナトリウム 0.50 g を加え、同温で15分間攪拌した。同温でトリフェニルメタンクロライド 2.34 g を加えて1日攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ノルマルヘキサン=1：10）で精製分離し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 1.94 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3H, s), 7.01 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.4, 8.0$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 7.10-7.32 (15H, m), 7.37 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 1.6, 2.4, 6.0$ Hz), 7.54 (1H, ddd, $J = 0.8, 1.6, 8.0$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz)

製造例 II-9-d

3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1-トリチル-1*H*-インダゾール 1.5 g のジメチルホルムアミド 15 ml 溶液に、室温でシアン化亜鉛 0.64 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g を加えて、100℃で1日攪拌した。同温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g を追加し、130℃で1日攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ノルマルヘキサン=1:10~1:1)で精製分離し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 431 mg を無色結晶物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.57 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.56 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 7.79 (1H, dt, J = 2.4, 6.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.55 (1H, s)

製造例 II-9-e

3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 430 mg に氷酢酸 6.0 ml、水 2.0 ml、濃硫酸 2.0 ml を順次加え、100℃で1日攪拌した。放冷後、反応液に水 20 ml を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水、ジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物 360 mg を無色結晶物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.58 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.61 (1H, q, J = 8.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.46 (1H, s)

製造例 II-10-a

(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ナフタレン-2-イル-メタノール

窒素雰囲気下、-78℃で*N,N*-ジイソプロピルアミン 0.64 g のテトラヒドロフラン 9 ml 溶液に 2.66 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 2.38

mlを加え、同温で1時間攪拌後、製造例II-1-aで得られた1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン1.18gを滴下した。同温で1時間20分攪拌した後、2-ナフトアルデヒド0.99gのテトラヒドロフラン4ml溶液を滴下した。同温で1時間20分攪拌後、氷冷下で水を加え、ジエチルエーテルで2回抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物1.72gを淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.35 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.88 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.42 - 7.53 (4H, m), 7.80 - 7.85 (4H, m)

製造例II-10-b

(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ナフタレン-2-イル-メタノン

(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ナフタレン-2-イル-メタノール1.72gの塩化メチレン34.4ml溶液に、活性化二酸化マンガンを5.16gを加え、室温で17時間攪拌した後、二酸化マンガンをセライト濾去した。溶媒を留去して、標記化合物1.63gを黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (3H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 8.0, 8.8$ Hz), 7.51 - 7.55 (1H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.87 - 7.93 (3H, m), 8.02 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.20 (1H, bs)

製造例II-10-c

5-ブロモ-4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール

(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ナフタレン-2-イル-メタノン1.63gをピリジン15mlに溶解し、ヒドラジン-水和物2.2mlを加え100℃で6時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、1規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた結晶をヘキサンで1回洗浄して、減圧下に乾燥し、標記化合物0.923gを茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.39 (3H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52 - 7.58 (3H, m), 7.91 - 8.03 (4H, m), 8.40 (1H, bs)

ESI-MS: $m/z = 351, 353$ (M-H) $^+$

製造例 II-10-d

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

窒素雰囲気下、 -78°C で5-ブロモ-4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1*H*-インダゾール 0.923 g のテトラヒドロフラン 26 ml 溶液に、2.66 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 2.94 ml を加え、同温で1時間15分攪拌後、同温で10分間二酸化炭素ガスをバブルした。さらに同温で15分間攪拌した後、室温で20分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶をヘキサン：ジエチルエーテル = 1 : 1 溶媒で1回洗浄後、減圧下に乾燥し、標記化合物 0.586 g を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.48 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 - 7.55 (2H, m), 7.88 - 8.02 (5H, m), 8.39 (1H, bs)

ESI-MS: $m/z = 317$ (M-H) $^+$

製造例 II-11-a

3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド

窒素雰囲気下、 -78°C で*N,N*-ジイソプロピルアミン 5 g のテトラヒドロフラン 89 ml 溶液に、2.66 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 18.7 ml を加え、同温で1時間10分攪拌後、製造例 II-1-a で得られた1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン 9.27 g を滴下した。同温で1時間30分攪拌した後、*N*-ホルミルピペリジン 5.52 ml を滴下した。同温で25分間攪拌後、同温で酢酸 9 ml を加え、室温で水を加えた後、ジエチルエーテルで3回抽出した。0.2 N 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 5.65 g を薄黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 9.0, 9.6$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz), 10.35 (1H, s)

製造例 II-11-b

ベンゾ [b] フラン-2-イル- (3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル) -メタノール

窒素雰囲気下、 -78°C で2, 3-ベンゾフラン1.12 gのテトラヒドロフラン10 ml 溶液に、2.66 M n -ブチルリチウムのヘキサン溶液3.56 ml を加え、同温で10分間攪拌後、氷冷下で15分間攪拌し、再び -78°C で8分間攪拌した。その後、同温で3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド2 gのテトラヒドロフラン3.5 ml 溶液を滴下した。同温で30分間攪拌した後、同温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で水を加え、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物2 gを黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74 - 3.78 (4H, m), 6.28 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.647-6.652 (1H, m), 6.86 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.18 - 7.26 (2H, m), 7.40 - 7.43 (1H, m), 7.51 - 7.54 (2H, m)

製造例 II-11-c

ベンゾ [b] フラン-2-イル- (3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル) -メタノン

製造例 II-10-bに従い、ベンゾ [b] フラン-2-イル- (3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル) -メタノール2 gから、標記化合物1.93 gを黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.86 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 8.0, 8.8$ Hz), 7.29 - 7.33 (1H, m), 7.37 (1H, bs), 7.48 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.61 (1H, m), 7.64 - 7.69 (2H, m)

製造例 II-11-d

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-5-ブロモ-4-メトキシ-1*H*-インダゾ

ニル

製造例 I I - 1 0 - c に従い、ベンゾ [b] フラン-2-イル- (3-プロモ-6-フルオロ-2-メトキシ-フェニル) -メタノン 1. 93 g から、標記化合物 1. 38 g を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.86 (3H, s), 7.25 - 7.37 (3H, m), 7.53 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.57 - 7.61 (2H, m), 7.69 - 7.71 (1H, m)

ESI-MS: $m/z = 341, 343$ (M-H) $^-$

製造例 I I - 1 1 - e

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 1 0 - d に従い、3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-5-プロモ-4-メトキシ-1H-インダゾール 0. 69 g から、標記化合物 0. 2 g を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.48 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 - 7.55 (2H, m), 7.88 - 8.02 (5H, m), 8.39 (1H, bs)

ESI-MS: $m/z = 307$ (M-H).

製造例 I I - 1 2 - a

ベンゾ [b] チオフェン-2-イル- (3-プロモ-6-フルオロ-2-メトキシ-フェニル) -メタノール

製造例 I I - 1 1 - b に従い、製造例 I I - 1 1 - a によって得られた 3-プロモ-6-フルオロ-2-メトキシ-ベンズアルデヒド 2 g とベンゾ [b] チオフェンから、標記化合物 2. 14 g をオレンジ色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (3H, s), 4.05 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.88 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 6.97 - 6.98 (1H, m), 7.26 - 7.33 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 6.0, 8.8$ Hz), 7.64 - 7.66 (1H, m), 7.77 - 7.79 (1H, m)

製造例 I I - 1 2 - b

ベンゾ [b] チオフェン-2-イル- (3-プロモ-6-フルオロ-2-メトキシ-フェニル) -メタノン

製造例 I I - 1 0 - b に従い、ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル- (3-プロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル)-メタノール 2. 1 4 g から、標記化合物 2. 0 4 g をオレンジ色オイルとして得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J = 7.6, 8.8 Hz), 7.37 - 7.41 (1H, m), 7.46 - 7.50 (1H, m), 7.64 - 7.68 (2H, m), 7.81 - 7.84 (1H, m), 7.88 - 7.90 (1H, m)

製造例 I I - 1 2 - c

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-5-プロモ-4-メトキシ-1*H*-インダゾール

製造例 I I - 1 0 - c に従い、ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル- (3-プロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル)-メタノン 2. 0 4 g から、標記化合物 1. 4 2 g を黒緑色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.76 (3H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 - 7.39 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 - 7.88 (2H, m), 8.10 (1H, bs)

ESI-MS: m/z=357, 359 (M-H)⁺

製造例 I I - 1 2 - d

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 1 0 - d に従い、3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-5-プロモ-4-メトキシ-1*H*-インダゾール 1. 4 2 g から、標記化合物 0. 6 4 g を黒緑色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.84 (3H, s), 7.33 - 7.39 (3H, m), 7.86 - 7.90 (3H, m), 8.14 (1H, bs)

ESI-MS: m/z=323 (M-H)⁺

製造例 I I - 1 3 - a

2, 4-ジフルオロ-3-ホルミル-ベンゾニトリル

窒素雰囲気下、氷冷下に *N*, *N*-ジイソプロピルアミン 1 1. 1 g のテトラヒドロフラン 1 0 0 ml 溶液に 1. 6 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 6 6 ml

を加え、同温で20分間攪拌した。−78℃に冷却後、2,4-ジフルオロベンゾニトリル13.9gのテトラヒドロフラン15ml溶液を滴下した。同温で10分間攪拌した後、ジメチルホルムアミド8.6mlを滴下し、同温で15分間攪拌した。反応液に、氷酢酸20mlを加えた後、水200mlを加え、ジエチルエーテルで二回抽出した。有機層を、0.2規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗結晶を、ジエチルエーテル−ノルマルヘキサンでトリチュレーションし、標記化合物8.61gを山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (1H, t, J=8.8Hz), 8.33 (1H, ddd, J=6.0, 7.2, 8.8Hz), 10.17 (1H, s)

製造例 I I-13-b

4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 I I-13-a で得られた 2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-ベンゾニトリル 8.55g をテトラヒドロフラン 40ml およびメタノール 40ml に溶解し、ヒドラジーン-水和物 5.1ml を加え室温で3日間攪拌、50℃で3時間、70度で3時間攪拌した。反応液に氷水 150ml を加え、酢酸エチル 300ml およびテトラヒドロフラン 100ml を加え、不要物を濾去した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝1：9-1：4）で精製分離し、標記化合物 509mg を、山吹色結晶として得た。さらに、不純物との混合部分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ノルマルヘキサン＝1：4-1：0）で再度精製し、標記化合物 1.80g を山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J=6.0, 8.8 Hz), 8.45 (1H, s), 13.94 (1H, s)

製造例 I I-13-c

4-フルオロ-1 H-インダゾール-カルボン酸 メチルエステル

製造例 I I-13-b で得られた 4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カ

ルポニトリル 1.65 g に氷酢酸 8 ml、水 8 ml、濃硫酸 16 ml を加え 110℃ で 4 時間攪拌した。放冷後、氷水 150 mg を加え、析出したカルボン酸を濾取した。氷冷下、得られたカルボン酸のジメチルホルムアミド 12 ml - テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、過剰のジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を加え、同温で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 100 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 1.98 g を山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.87 (3H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 6.8, 8.8 Hz), 8.36 (1H, s), 13.70 (1H, s)

製造例 II-13-d

3-ブロモ-4-フルオロ-1H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル

室温下、製造例 II-13-c で得られた 4-フルオロ-1H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル 2.2 g のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、N-ブロモスクシンイミド 2.12 g を加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル 120 ml を加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 3.0 g を山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.88 (3H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.4, 8.8 Hz), 14.00 (1H, s)

製造例 II-13-e

3-ブロモ-4-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

氷冷下、製造例 II-13-d で得られた 3-ブロモ-4-フルオロ-1H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル 2.99 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 526 mg を加え 25 分間攪拌した後、トリフェニルメチルクロライド 3.21 g を加え、同温で 15 分間、さらに室温で 4

5 分間攪拌した。反応液を再び氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9) で精製分離し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物 1.73 g を白色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.83 (3H, s), 6.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 - 7.20 (6H, m), 7.30 - 7.40 (9H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz)

製造例 II-13-f

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1*H*-5-インダゾール
カルボン酸 メチルエステル

製造例 II-13-e で得られた、3-ブロモ-4-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 515 mg のジメチルホルムアミド 7.5 ml 溶液に、2-ベンゾ [b] チオフェンボロン酸 267 mg、フッ化カリウム 291 mg の 1 ml 水溶液、2-(ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ) ビフェニル 30 mg、パラジウム(II) アセテート 12 mg を順次加え、55℃ で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶液に溶解後、水、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗カップリング体 504 mg を得た。得られた粗カップリング体 350 mg を塩化メチレン 4 ml に懸濁し、トリフルオロ酢酸 2 ml、トリイソプロピルシラン 0.1 ml を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチル 50 ml で抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : トルエン = 1 : 9) で精製分離し、標記化合物 154 mg を、淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.91 (3H, s), 7.38-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J =$

8.8Hz), 7.91 (1H, dd, J=6.8, 8.8Hz), 7.96-8.03 (2H,m), 8.05 (1H,s), 14.01 (1H, s).

製造例 I I - 1 3 - g

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1 H-5-インダゾール
カルボン酸

製造例 I I - 1 3 - f で得られた、3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1 H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル 152 mg のテトラヒドロフラン 2 ml とメタノール 2 ml の混合溶液に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、55℃で2.5時間攪拌した。放冷後、1 規定塩酸 5.5 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗生成物をテトラヒドロフラン-酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 104 mg を淡赤色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.36 - 7.43 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J=6.4, 8.8 Hz), 7.95 - 8.00 (2H, m), 8.03 (1H, s), 13.16 (1H, s).

製造例 I I - 1 4 - a

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボン酸
メチルエステル

製造例 I I - 1 3 - f の方法に準じ、製造例 I I - 1 3 - e で製造した 3-プロモ-4-フルオロ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 515 mg と、2-ナフタレンボロン酸 258 mg から、鈴木カップリング体 495 mg を得た。カップリング体 350 mg を製造例 I I - 1 3 - f の方法に準じて、トリチル基を脱保護して標記化合物 154 mg を山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.88 (3H, s), 7.52 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.56 - 7.62 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=6.4, 8.0 Hz), 7.96 - 8.10 (4H,m) 8.39 (1H, s), 13.94 (1H, s)

製造例 I I - 1 4 - b

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I I - 1 3 - g の方法に準じて、製造例 I I - 1 4 - a で製造した 4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル 1 5 2 mg から、標記化合物 6 3 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 - 7.61 (2H, m), 7.88 (1H, dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz), 7.96 - 8.08 (4H, m), 8.39 (1H, s), 13.08 (1H, s), 13.88 (1H, s).

製造例 I I - 1 5 - a

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル

製造例 I I - 1 3 - f の方法に準じ、製造例 I I - 1 3 - e で製造した 3-ブromo-4-フルオロ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 3 0 8 mg と、2-ベンゾ [b] フランボロン酸 1 4 5 mg から、標記化合物 1 2 3 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.91 (3H, s), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.6, 8.4$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz), 14.15 (1H, s)

製造例 I I - 1 5 - b

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I I - 1 3 - g の方法に準じ、製造例 I I - 1 5 - a で得られた 3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-1 H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル 1 2 1 mg から、標記化合物 1 1 5 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.6, 8.0$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz), 13.18 (1H, s), 14.09 (1H, s)

製造例 I I - 1 6 - a

ベンゾ [b] チオフェン-2-イル- (5-ブromo-2, 4-ジフルオロフェニル) メタノン

製造例 I I - 5 - a で得られる、1, 5-ジブromo-2, 4-ジフルオロベンゼ

ン 17.7 g を原料として、製造例 I I - 5 - b と同様に *n*-ブチルリチウムでリチオ化し、N, N-ジメチルホルムアミドを用いてホルミル化して 5-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド 10.7 g を得た。このものに、製造例 I I - 12 - a と同様に、ベンゾチオフェンを反応させてアルコールとし、次いで製造例 I I - 10 - b と同様な方法で酸化し、標記化合物 9.7 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 6.6 Hz), 13.50-13.60 (1H, bs).

製造例 I I - 16 - b

5-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-2, 4-ジフルオロベンゾニトリル

製造例 I I - 1 - c に準じて、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル- (5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) メタノン 2.98 g から、標記化合物 1.46 g を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz).

製造例 I I - 16 - c

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 I I - 10 - c に準じて、5-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-2, 4-ジフルオロベンゾニトリル 1.46 g から、標記化合物 1.08 g を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37-7.45 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.86-7.91 (1H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.39 (1H, s), 9.06 (1H, d, J = 6.0 Hz).

製造例 I I - 16 - d

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 16 - c で得られた、3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 600 mg を、製造例 I I

－1－eと同様な方法で加水分解し、標記化合物310mgを淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.43 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.97-8.02 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 13.15-13.30 (1H, bs), 13.69 (1H, s).

製造例II-17-a

(5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) ナフタレン-2-イル-メタノン

製造例II-5-aで得られる、1, 5-ジブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン13.6gを、製造例II-5-bと同様にn-ブチルリチウムを用いてリチオ化した後、2-ナフトアルデヒドと反応させてアルコールを得、次いでアルコールを製造例II-10-bと同様な方法で酸化し、標記化合物13.5gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.59 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.93-7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.14-8.18 (1H, m), 8.15 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 13.45-13.65 (1H, bs).

製造例II-17-b

2, 4-ジフルオロ-5-(ナフタレン-2-カルボニル)-ベンゾニトリル

製造例II-1-cに準じて、(5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) ナフタレン-2-イル-メタノン3.76gから、標記化合物2.3gを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.91-7.97 (4H, m), 7.97 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 8.19 (1H, s).

製造例II-17-c

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例II-10-cに準じて、2, 4-ジフルオロ-5-(ナフタレン-2-カルボニル)-ベンゾニトリル2.1gとヒドラジン・一水和物を反応させ、標記

化合物 1. 6 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53-7.61 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.93-7.98 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.65 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 13.83-13.97 (1H, bs).

製造例 II-17-d

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 II-17-c で得られた 6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 700 mg を、製造例 II-1-e と同様な方法で加水分解し、標記化合物 610 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 7.53-7.60 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.09-8.14 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 13.05-13.25 (1H, bs), 13.62 (1H, s).

製造例 II-18-a

5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール

製造例 II-2-c で得られる、5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール 530 mg をジメチルホルムアミド 8.3 mL に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ナトリウム (60% 含有) 99 mg を加え、15 分攪拌した後、トリフェニルメチルクロライド 483 mg を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 8) で精製分離し、標記化合物 998 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.54 (3H, s), 6.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 - 7.40 (16H, m), 7.64 - 7.69 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

製造例 II-18-b

3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 II-18-a で得られる、5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール 810 mg をトルエン 7.2 ml に溶解し、*t*-ブトキシナトリウム 194 mg、ベンゾフェノンイミン 0.29 ml、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル 135 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム 74.5 mg を加え、窒素雰囲気下 80℃ で 8 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、ジエチルエーテルを加えた後、セライトろ過をし、得られたろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 7.2 ml に溶解し、2N 塩酸 0.36 ml を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製分離し、標記化合物 426 mg を赤褐色結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.46 (3H, s), 6.11 (1H, d, J=8.8Hz), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.96 - 7.04 (1H, m), 7.20 - 7.62 (16H, m), 7.68 - 7.74 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.0Hz).

製造例 II-19-a

4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 II-18-a の方法に準じて、製造例 II-3-d で得られる 4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 1.25 g から、標記化合物 1.29 g を黄土色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.34 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.08 - 7.16 (1H, m), 7.16 - 7.37 (16H, m), 7.38 - 7.67 (3H, m).

製造例 II-19-b

{4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル}-カルバミック酸 ベンジルエステル

製造例 II-19-a で得られる、4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 1.29 g をトルエン 12.5 ml に溶解し、室温攪拌下トリエチルアミン 0.38 ml とジフェニルホスホリルアジド 0.566 ml を加えて室温で 2 時間、120℃で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に、ベンジルアルコール 0.776 ml を加えて 120℃で 1 時間 30 分攪拌した。室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：5）で精製分離し、標記化合物 652 mg を黄土色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.19 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.70 - 7.71 (26H, m)

製造例 II-19-c

4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

製造例 II-19-b で得られる {4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イル}-カルバミン酸 ベンジルエステル 652 mg をメタノール 20 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 652 mg を加えて、室温常圧下で接触水素還元を行った。4 時間攪拌後、セライトろ過し、得られたろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：5）で精製分離し、標記化合物 297 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.54 (2H, brs), 6.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.56 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.96 - 7.40 (17H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.6 Hz)

製造例 II-20-a

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 II-18-a の方法に準じて、製造例 II-5-f で得られる 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 3

52 mg から、標記化合物 496 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.13 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 6.96 - 7.78 (19H, m), 8.73 (1H, d, $J = 10.4$ Hz).

製造例 II-20-b

{6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル}-カルバミック酸 ベンジルエステル

製造例 II-19-b の方法に準じて、製造例 II-20-a で得られる 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 496 mg から、標記化合物 760 mg (粗精製物) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.24 (2H, s), 6.09 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.80 - 6.86 (1H, brs), 7.00 - 7.07 (1H, m), 7.14 - 7.46 (22H, m), 7.54 - 7.60 (1H, m), 7.65 - 7.73 (1H, m)

製造例 II-20-c

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 II-19-c の方法に準じて、製造例 II-20-b で得られる {6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル}-カルバミン酸 ベンジルエステル 760 mg から、標記化合物 185 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (2H, brs), 6.06 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.16 - 7.44 (17H, m), 7.54 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)

製造例 II-21

4-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン 1.04 g をジクロロメタン 22.3 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウムを 375 mg 加え、氷冷攪拌下に、臭素 0.12 ml のジクロロメタン 50 ml 溶液を 50 分間かけて滴下した。氷冷下で 2 時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウ

ム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：５）で分離精製し、標記化合物 1. 18 g を白色フォームとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.97 (2H, brs), 6.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 - 7.09 (1H, m), 7.18 - 7.43 (18H, m).

製造例 II-22-a

5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1H-インダゾール

製造例 II-1-d の方法に準じて、製造例 II-1-b で得られる（5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル）-（3-フルオロフェニル）-メタノン 5.05 g から、標記化合物 2.68 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.09 - 7.16 (1H, m), 7.48 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.61 - 7.66 (1H, m), 7.68 - 7.74 (1H, m), 8.17 (1H, s).

製造例 II-22-b

5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール

製造例 II-18-a の方法に準じて、製造例 II-22-a で得られる 5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1H-インダゾール 914 mg から、標記化合物 1.64 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.38 (3H, s), 5.74 (1H, s), 7.00 - 7.06 (1H, m), 7.14 - 7.36 (15H, m), 7.40 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.15 (1H, s)

製造例 II-22-c

3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 II-18-b の方法に準じて、製造例 II-22-b で得られる 5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-トリチル-1H-イ

ンダゾール 674 mg から、標記化合物 526 mg を黄土色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.37 (3H, s), 3.77 (2H, brs), 5.65 (1H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.17 - 7.40 (17H, m), 7.57 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

製造例 I I - 2 3

3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

製造例 I I - 9 - c で得られた、5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1-トリチル-1*H*-インダゾール 2.0 g のトルエン 20 ml 溶液に、室温でベンゾフェノン イミン 0.73 g、トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム (0) 95 mg、2,2'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -1,1'-ビナフチル 0.17 g、ナトリウム-*tert*-ブチラート 0.53 g を加えて、1 日加熱還流した。水、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、室温で 5 規定塩酸 10 ml を加えて、同温で 30 分間攪拌した。5 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 10 ~ 1 : 3) で精製分離し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 0.86 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.38 (3H, s), 3.61 (2H, brs), 6.45 (1H, dd, $J=2.4, 0.8$ Hz), 6.95 (1H, dt, $J=0.8, 8.0$ Hz), 7.12-7.31 (16H, m), 7.32 (1H, dt, $J=6.0, 8.0$ Hz), 7.43 (1H, ddd, $J=1.2, 2.4, 10.4$ Hz), 7.55 (1H, dt, $J=1.2, 8.0$ Hz)

製造例 I I - 2 4 - a

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-5-ブロモ-6-フルオロ-1*H*-インダゾール

製造例 I I - 1 6 - a で得られたベンゾ [b] チオフェン-2-イル- (5-ブ

ロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) メタノン 5.7 g に、製造例 I I-10-c と同様な方法でヒドラジン-水和物を反応させ、標記化合物 0.6 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, bd, $J=7.6$ Hz), 7.97 (1H, bd, $J=7.6$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 13.50-13.60 (1H, bs).

製造例 I I-24-b

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-5-プロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1 H-インダゾール

製造例 I I-18-a に準じて、3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-5-プロモ-6-フルオロ-1 H-インダゾール 269 mg から、標記化合物 350 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.18-7.38 (15H, m), 7.73-7.84 (5H, m), 8.27 (1H, d, $J=6.4$ Hz).

製造例 I I-24-c

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 I I-1-c に準じて、3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-5-プロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1 H-インダゾール 350 mg から、標記化合物 280 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.88 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 7.12-7.42 (17H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=6.8$ Hz).

製造例 I I-25-a

5-プロモ-6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール

製造例 I I-17-a で得られた、(5-プロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) ナフタレン-2-イル-メタノン 7.0 g に、製造例 I I-10-c と同様な方法でヒドラジン-水和物を反応させ、標記化合物 1.5 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.59 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=9.0$ Hz),

7.93-7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.4Hz), 8.14-8.18 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.61 (1H, d, J = 6.5 Hz), 13.45-13.65 (1H, bs).

製造例 I I - 2 5 - b

5-ブロモ-6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール

製造例 I I - 1 8 - a に準じて、5-ブロモ-6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール 8 1 1 mg から、標記化合物 1. 2 2 g を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.17 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.21-7.35 (15H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.81-7.97 (4H, m), 8.26-8.31 (2H, m).

製造例 I I - 2 5 - c

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 I I - 1 - c に準じて、5-ブロモ-6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール 1. 2 2 g から、標記化合物 9 7 0 mg を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.94 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.20-7.40 (15H, m), 7.47-7.59 (3H, m), 7.86-8.00 (4H, m), 8.31 (1H, s).

製造例 I I - 2 6

C- { 3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - メチルアミン

リチウムアルミニウムハイドライド 7 1 mg をテトラヒドロフラン 4. 7 ml に懸濁し、氷冷攪拌下、塩化アルミニウム 2 4 9 mg を加え 1 0 分間攪拌した。反応液に、製造例 I I - 1 - d で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル 5 0 mg を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷し、27%アンモニア水を加えてからセライトろ過をした。ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル) (酢

酸エチル) で精製分離し、標記化合物 108mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 4.02 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.10 - 7.19 (2H, m), 7.54 (1H, td, 8.0, 6.0 Hz), 7.63 - 7.69 (1H, m), 7.78 (1H, d, 8.0 Hz)

製造例 II - 27 - a

4-フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル)-2-メトキシベンゾニトリル

製造例 II - 1 - c の方法に準じて、製造例 II - 2 - b で得られる (3-プロモ1-6-フルオロ-2-メトキシフェニル) - (3-フルオロフェニル) - メタノン 2.07g から標記化合物 399mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.00 (3H, s), 7.01 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.76 (5H, m).

製造例 II - 27 - b

3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 II - 1 - d の方法に準じて、製造例 II - 27 - a で得られる 4-フルオロ-3-(3-フルオロベンゾイル)-2-メトキシベンゾニトリル 399mg から、標記化合物 364mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.94 (3H, s), 7.13-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61-7.66 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m).

製造例 II - 27 - c

C-{3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル}-メチルアミン

製造例 II - 26 の方法に準じて、製造例 II - 27 - b で得られる 3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 50mg から、標記化合物 25.8mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 3.92 (5H, s), 7.10 - 7.18 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.44-7.80 (3H, m), 7.47 (1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61-7.66 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m).

製造例 I I - 2 8

C - { 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル } - メチルアミン

製造例 I I - 2 6 の方法に準じて、製造例 I I - 5 - e で得られる 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル 1 0 0 m g から、標記化合物 1 2 0 m g を黄土色粗結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 4.34 (2H, s), 7.08-7.24 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, td, $J=8.0, 6.0\text{Hz}$), 7.67-7.74 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)

製造例 I I - 2 9

C - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - メチルアミン

製造例 I I - 2 6 の方法に準じて、製造例 I I - 1 6 - c で得られる 3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル 3 0 0 m g から、標記化合物 3 9 4 m g を黄色粗結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 4.23 (2H, s), 7.37-7.46 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

製造例 I I - 3 0

C - (3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - メチルアミン

製造例 I I - 2 6 の方法に準じて、製造例 I I - 1 7 - c で得られる 6 - フルオロ - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル 3 0 0 m g から、標記化合物 4 9 5 m g を茶色粗結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.23 (2H, s), 7.51 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.52-7.64 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14-8.21 (2H, m), 8.62 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.65 (1H, s).

製造例 I I - 3 1 - a

(6-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) トリメチルシリル

窒素雰囲気下、*N, N*-ジイソプロピルアミン18.2 mlのテトラヒドロフラン200 ml溶液に0℃で1.57 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液66.0 mlを加え、同温で10分間攪拌した。−78℃に冷却後、1-ブロモ-3, 4-ジフルオロベンゼン20.0 gのテトラヒドロフラン100 ml溶液を滴下し、同温で30分間攪拌した後、クロロトリメチルシラン32.9 mlを滴下し、室温にまで徐々に昇温し、1日間攪拌した。水、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン)で精製分離し、標記化合物20.3 gを無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.47 (9H, s), 6.99 (1H, dt, *J* = 9.6, 8.8 Hz), 7.27 (1H, ddd, *J* = 2.0, 4.0, 8.8 Hz).

製造例 II-31-b

(5-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) - (3-フルオロフェニル) メタノン

製造例 II-2-aの方法に準じて、(6-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) トリメチルシリル5.0 gと3-フルオロベンズアルデヒドを反応させることにより得た粗生成物を、ジメチルホルムアミド50 mlおよび水5 mlに溶解し、室温でフッ化セシウムを加えて同温で3時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物を製造例 II-8-bの方法に準じて酸化し、標記化合物4.52 gを無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (1H, ddt, *J* = 1.2, 2.4, 8.0 Hz), 7.43 (1H, td, *J* = 2.4, 5.2 Hz), 7.48 (1H, dt, *J* = 5.2, 8.0 Hz), 7.50-7.58 (4H, m).

製造例 II-31-c

3, 4-ジフルオロ-5-(3-フルオロベンゾイル) ベンゾニトリル

製造例 II-9-dの方法に準じて、(5-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) - (3-フルオロフェニル) メタノン4.5 gより、標記化合物3.5 gを淡

黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.4, 8.0$ Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.63-7.71 (2H, m).

製造例 I I - 3 1 - d

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 I I - 1 - d の方法に準じて、3, 4-ジフルオロ-5-(3-フルオロペンゾイル) ベンゾニトリル 3.5 g より、標記化合物 3.2 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 7.56 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 7.69 (1H, td, $J = 2.0, 10.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

製造例 I I - 3 1 - e

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 1 - e の方法に準じて、7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 3.2 g より、標記化合物 2.1 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.31 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.4, 8.0$ Hz), 7.62 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 1.2, 11.6$ Hz), 7.72 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.4, 10.0$ Hz), 7.81 (1H, dt, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

製造例 I I - 3 2 - a

(5-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) ナフタレン-2-イルメタノン

製造例 I I - 3 1 - a の方法に準じて、(6-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) トリメチルシリル 5.0 g より、標記化合物 5.5 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (1H, td, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.52-7.59 (2H, m), 7.64 (1H, dt, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 7.88-7.98 (4H, m), 8.23 (1H, s).

製造例 I I - 3 2 - b

3, 4-ジフルオロ-5-(ナフタレン-2-カルボニル) ベンゾニトリル

製造例 I I - 9 - d の方法に準じて、(5-プロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) ナフタレン-2-イルメタノン 5. 5 g より、標記化合物 2. 9 4 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (1H, dt, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 7.64-7.72 (3H, m), 7.90-7.96 (4H, m), 8.19 (1H, s).

製造例 I I - 3 2 - c

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 I I - 1 - d の方法に準じて、3, 4-ジフルオロ-5-(ナフタレン-2-カルボニル) ベンゾニトリル 2. 9 4 g より、標記化合物 2. 6 0 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.56 (3H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 7.98-8.11 (3H, m), 8.44 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

製造例 I I - 3 2 - d

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボニトリル 1. 0 g に氷酢酸 5. 0 ml、水 5. 0 ml、濃硫酸 10. 0 ml を順次加え、120℃で1日攪拌した。放冷後、反応液に水 20 ml を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水、ジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物 1. 0 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.55-7.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 0.8, 11.2$ Hz), 7.96-7.99 (1H, m), 8.08-8.14 (3H, m), 8.51 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

製造例 I I - 3 3 - a

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1-トリチル-1 H-5

ーインダゾールカルボン酸

製造例 I I - 1 3 - f で得られた、カップリング体 (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1-トリチル-1 H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル) 149 mg のテトラヒドロフラン 4 ml とメタノール 1 ml の混合溶媒に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 3 ml を加え、酢酸エチル 20 ml で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 145 mg を、黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 6.29 (1H, dd $J = 1.2, 8.8$ Hz), 7.14 - 7.23 (6H, m), 7.27 - 7.42 (11H, m), 7.55 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.91 - 7.97 (2H, m), 8.02 (1H, s), 13.19 (1H, s).

製造例 I I - 3 3 - b

{3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル} カルバミック酸 ベンジルエステル

製造例 I I - 1 9 - b に準じて、製造例 I I - 3 3 - a で得られる、3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1-トリチル-1 H-5-インダゾールカルボン酸 143 mg から、標記化合物 73 mg を無色粘張油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 5.14 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13 - 7.45 (23H, m), 7.89 - 7.99 (3H, m), 9.43 (1H, s).

製造例 I I - 3 3 - c

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 I I - 1 9 - c に準じて、製造例 I I - 3 3 - b で製造した、{3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル} カルバミン酸 ベンジルエステル 68 mg から、標記化合物 52 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 5.00 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.69 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.10 - 7.40 (17H, m), 7.83 - 7.93 (3H, m)

製造例 I I - 3 4 - a

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I I - 3 3 - a の方法に準じて、製造例 I I - 1 4 - a で得られたカップリング体 (4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル) 139 mg から、標記化合物 127 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 6.34 (1H, dd, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 7.18 - 7.40 (16H, m), 7.50 - 7.60 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93 - 8.08 (3H, m), 8.30 (1H, s), 13.09 (1H, s)

製造例 I I - 3 4 - b

{4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル} カルバミック酸 ベンジルエステル

製造例 I I - 1 9 - b に準じて、製造例 I I - 3 4 - a で得られる、4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-5-インダゾールカルボン酸 125 mg から、標記化合物 54 mg を無色粘張油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 5.11 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 - 7.45 (21H, m), 7.52 - 7.58 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92 - 8.00 (3H, m), 8.26 (1H, s), 9.35 (1H, s).

製造例 I I - 3 4 - c

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 I I - 1 9 - c に準じて、製造例 I I - 3 4 - b で製造した、{4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル} カルバミン酸 ベンジルエステル 54 mg から、標記化合物 41 mg を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4.92 (2H, s), 6.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.70 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.20 - 7.40 (15H, m), 7.51 - 7.58 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$

Hz), 7.91 - 7.98 (3H, m) 8.28 (1H, s)

製造例 I I - 3 5 - a

1-ブロモ-4-フルオロ-2-プロポキシベンゼン

2-ブロモ-5-フルオロフェノール 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し氷冷下で炭酸カリウム 5.42 g とヨードプロパン 3.07 ml を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 8.29 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.54 (1H, td, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz)

製造例 I I - 3 5 - b

ベンゾ [b] フラン-2-イル- (3-ブロモ-6-フルオロ-2-プロポキシフェニル) -メタノール

製造法 I I - 2 - a に準じて、1-ブロモ-4-フルオロ-2-プロポキシベンゼン 3 g から、標記化合物 5.59 g を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.84 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.16-7.76 (6H, m)

製造例 I I - 3 5 - c

ベンゾ [b] フラン-2-イル- (3-ブロモ-6-フルオロ-2-プロポキシフェニル) -メタノン

製造例 I I - 2 - b に準じて、ベンゾ [b] フラン-2-イル- (3-ブロモ-6-フルオロ-2-プロポキシフェニル) -メタノール 5.59 g から、標記化合物 1.46 g を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.61-1.72 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.29-7.70 (6H, m)

製造例 I I - 3 5 - d

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-5-プロモ-4-プロボキシ-1 H-インダ
ゾール

製造例 I I - 1 0 - c に準じて、ベンゾ [b] フラン-2-イル- (3-プロモ-6-フルオロ-2-プロボキシ-フェニル) -メタノン 1. 4 6 g から、標記化合物 8 0 1 m g を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.65-1.78 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz)

製造例 I I - 3 5 - e

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-プロボキシ-1 H-インダゾール-5-
カルボン酸

製造例 I I - 1 0 - d に準じて、3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-5-プロモ-4-プロボキシ-1 H-インダゾール 3 2 6 m g から標記化合物 4 5 m g を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.70-1.81 (2H, m), 3.95 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz)

製造例 I I - 3 6 - a

7-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-インダゾ-
ール-5-カルボン酸

製造例 I I - 9 - c の方法に準じて、製造例 I I - 3 1 - e で得られた 7-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-5-カルボン酸 1. 0 g より、標記化合物 1. 4 g を無色結晶物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.10-7.13 (5H, m), 7.25-7.35 (11H, m), 7.45 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, dt, J = 6.4, 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.2 Hz).

製造例 I I - 3 6 - b

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 1.0 g のトルエン 20 ml 溶液に室温でトリエチルアミン 0.40 ml とジフェニルホスホリルアジド 0.46 ml を加え、同温で 2 時間、120℃で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に、ベンジルアルコール 1.0 ml を加えて 120℃で 1 時間 30 分攪拌した。室温まで冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物のメタノール 20 ml およびテトラヒドロフラン 10 ml の混合溶液に、室温で 10%パラジウム-炭素 1.0 g を加えて、同温常圧下で接触水素還元を行った。4 時間攪拌後、セライトろ過し、得られた濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：5）で精製分離し、標記化合物 540 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.33 (1H, dd, J = 1.6, 14.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.08-7.41 (16H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 1.2, 1.6, 10.0 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 6.0, 10.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz).

製造例 I I - 3 7 - a

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 9 - c の方法に準じて、製造例 I I - 3 2 - d で得られた 7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 500 mg より、標記化合物 840 mg を無色結晶物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.14-7.36 (15H, m), 7.46 (1H, dd, J = 1.2, 12.4 Hz), 7.55-7.58 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 1.2, 8.8 Hz), 8.06-8.09 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 1.2 Hz).

製造例 I I - 3 7 - b

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-インダゾール-

5-イルアミン

製造例 I I - 3 6 - b の方法に準じて、7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 870 mg より、標記化合物 320 mg を無色結晶物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.36 (1H, dd, J = 1.6, 9.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.22-7.33 (15H, m), 7.50 (1H, dt, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.54 (1H, dt, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.2, 8.8 Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 8.27 (1H, s).

製造例 I I - 3 8 - a

(4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル)-カルバミック酸 ベンジルエステル

製造例 I I - 1 0 - d で得られる 4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 493 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (60% 含有) 136 mg を加え、15 分攪拌した後、トリフェニルメチルクロライド 454 mg を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製分離し、トリチル体 728 mg を黄土色アモルファスとして得た。得られた化合物をトルエン 10 ml に溶解し、室温攪拌下トリエチルアミン 0.27 ml とジフェニルホスホリルアジド 0.28 ml を加えて室温で 2 時間、120℃で 1 時間 30 分攪拌後、ベンジルアルコール 0.67 ml を加えて 120℃で 1 時間 30 分攪拌した。室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 4) で精製分離し、標記化合物 466 mg を黄土色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.38 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.17-7.49 (23H, m), 7.84-7.90 (3H, m), 8.02 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.44 (1H, s).

製造例 I I - 38 - b

4-メトキシ-3-ナフタレン2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 I I - 38 - a で得られる (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル) -カルバミック酸 ベンジルエステル 466 mg を酢酸エチル-メタノール (1 : 1) 混合溶媒 20 ml に溶解し 10 %パラジウム-炭素 300 mg を加えて、室温常圧下で接触水素還元を行った。反応混合物をセライト濾過後、溶媒を留去し標記化合物 252 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.37 (3H, s), 6.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.18-7.61 (17H, m), 7.97-8.01 (3H, m), 8.46 (1H, s).

製造例 I I - 39 - a

(3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル) -カルバミック酸 ベンジルエステル

製造例 I I - 12 - d で得られる 3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 548 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (60 % 含有) 149 mg を加え、15 分攪拌した後、トリフェニルメチルクロライド 495 mg を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製分離し、トリチル体 854 mg を黄土色アモルファスとして得た。得られた化合物をトルエン 10 ml に溶解し、室温攪拌下トリエチルアミン 0.32 ml とジフェニルホスホリルアジド 0.36 ml を加えて室温で 2 時間、120 °C で 1 時間 30 分攪拌後、ベンジルアルコール 0.78 ml を加えて 120 °C で 1 時間 30 分攪拌した。室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で精製分

離し、標記化合物 939 mg を黄土色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.21-7.39 (23H, m), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (1H, s).

製造例 II-39-b

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 II-39-a で得られる (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル) -カルバミック酸ベンジルエステル 939 mg を酢酸エチル-メタノール (2 : 1) 混合溶媒 20 ml に溶解し 20% 水酸化パラジウム-炭素 300 mg を加えて、室温常圧下で接触水素還元を行った。反応混合物をセライト濾過後、溶媒を留去し標記化合物 458 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 3.63 (3H, s), 6.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.10-7.36 (16H, m), 7.87 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.07 (1H, s).

製造例 II-40

C- (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) メチルアミン

製造例 II-26 の方法に準じて、製造例 II-32-c で得られる 7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボニトリル 280 mg より、標記化合物 260 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 3.86 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.54 (1H, s).

製造例 II-41-a

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド

製造例 II-1-a で得られた 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン 8.4 g をジクロロメタン 200 ml に溶解し、窒素雰囲気下 0℃ で四塩化

チタン 21 ml とジクロロメチルメチルエーテル 5.6 ml を加えて、室温で 4 時間 30 分攪拌した。その後、反応溶液を氷水にゆっくりと注ぎ入れ、ジエチルエーテルで 2 回抽出し、得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で 1 回ずつ洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 9.44 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 10.15 (1H, s)

製造例 II-41-b

4-フルオロ-5-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド 5.33 g を 1-メチル-2-ピロリドン 73 ml に溶解し、シアン化銅 2.46 g を加えて、180℃で 5 時間 30 分攪拌した。室温に戻してから反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、セライトろ過した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 0.983 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.17 (1H, s)

製造例 II-41-c

6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 II-1-d の方法に準じて、4-フルオロ-5-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル 0.983 g から、標記化合物 0.915 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.99 (3H, s), 7.10 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, s)

製造例 II-41-d

3-ブロモ-6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 II-13-d の方法に準じて、6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 0.915 g から、標記化合物 1.2 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.00 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.97 (1H, s)

製造例 II-41-e

3-ブロモ-6-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 II-9-cの方法に準じて、3-ブロモ-6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1.2 g から、標記化合物 2.41 g を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.36 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.14 - 7.17 (5H, m), 7.24 - 7.32 (10H, m), 7.81 (1H, s)

製造例 II-41-f

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 II-13-fの方法に準じ、3-ブロモ-6-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 600 mg と、2-ナフタレンボロン酸 260 mg から、鈴木カップリング体である標記化合物 249 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (3H, s), 5.73 (1H, s), 7.14 - 7.33 (16H, m), 7.49 - 7.53 (2H, m), 7.84 - 7.95 (3H, m), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, s)

製造例 II-41-g

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 II-1-eの方法に準じて、6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 249 mg から、標記化合物 104.3 mg を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.02 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.53 - 7.58 (2H, m), 7.91 - 7.94 (1H, m), 8.00 - 8.06 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, s)

ESI-MS: $m/z=319$ (M+H)⁺

製造例 I I - 4 2 - a

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-6-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 I I - 1 3 - f の方法に準じ、製造例 I I - 4 1 - e から得られる 3-ブロモ-6-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 600mg と、2-ベンゾ[*b*]チオフェンボロン酸 269mg から、鈴木カップリング体である標記化合物 292.5mg を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.37 (3H, s), 5.69 (1H, s), 7.14 - 7.89 (20H, m), 8.34 (1H, s)

製造例 I I - 4 2 - b

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 I I - 1 - e の方法に準じて、3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-6-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 292.5mg から、標記化合物 133.6mg を茶色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.00 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.34-7.40 (2H, m), 7.88 - 7.92 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.69 (1H, s)

ESI-MS: $m/z=325$ (M+H)⁺

製造例 I I - 4 3 - a

3-ベンゾ[*b*]フラン-2-イル-4-フルオロ-1-トリチル-1*H*-5-インダゾールカルボン酸

製造例 I I - 3 3 - a の加水分解反応に準じて、製造例 I I - 1 5 - a のカップリング反応で得られた 3-ベンゾ[*b*]フラン-2-イル-4-フルオロ-1-トリチル-1*H*-5-インダゾールカルボン酸 メチルエステル 152mg から、標記化合物 146mg を、山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.36 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.18 - 7.40 (17H, m), 7.44 (1H, s), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.2, 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.74

(1H, d, J = 7.6 Hz), 13.19 (1H, s).

製造例 I I - 4 3 - b

{ 3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 4 - フルオロ - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル } カルバミック酸 ベンジルエステル

製造例 I I - 1 9 - b に準じて、製造例 I I - 4 3 - a で得られる、3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 4 - フルオロ - 1 - トリチル - 1 H - 5 - インダゾールカルボン酸 1.44 mg から、標記化合物 26 mg を白色非晶形粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.12 (2H, s), 6.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.16 - 7.44 (24H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.40 (1H, s).

製造例 I I - 4 3 - c

3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 4 - フルオロ - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミン

製造例 I I - 1 9 - c に準じて、製造例 I I - 4 3 - b で得られる、{ 3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 4 - フルオロ - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル } カルバミン酸 ベンジルエステル 26 mg から、標記化合物 24 mg を淡黄色粘張性油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.99 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.69 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.14 - 7.41 (18H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.6 Hz)

以下に、実施例化合物の代表的な、合成方法を示す。

合成法 I I - A

製造例 I I で製造された各種カルボン酸を、ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1.2 当量の種々のアミンの 1 M ジメチルホルムアミド溶液、1.2 当量の 1 - ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の 1 M ジメチルホルムアミド溶液、および 4 当量のジイソプロピルエチルアミン、2 当量の 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (=WSC · HCl) を順次加え、室温で一夜攪拌した。この反応液を、LC - MS [展開溶媒; 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液: 0.1% トリ

フルオロ酢酸含有水溶液＝20：80～80：20、10分サイクル、流速；30 ml/分、カラム；YMC Combiprep ODS-AM、20mmΦ×50mm (Long)] により精製分離し、実施例化合物を得た。

合成法 I I - B

製造例 I I で製造された各種アミンを、ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1. 2 当量の種々カルボン酸の 1 M ジメチルホルムアミド溶液、1. 2 当量の 1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の 1 M ジメチルホルムアミド溶液、および 4 当量のジイソプロピルエチルアミン、2 当量の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (=WSC・HCl) を順次加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を窒素吹き付けにより風乾して得られる残渣に、トリフルオロ酢酸：ジクロロメタン＝1：5 混合溶液液を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を窒素吹き付けにより風乾して得られる残渣を、ジメチルホルムアミドに溶解した。それぞれを合成法 I I - A に準じた条件で、LC-MS により精製分離し、実施例化合物を得た。

合成法 I I - C

製造例 I I で製造された各種アミンを、ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1. 2 当量の種々カルボン酸の 1 M ジメチルホルムアミド溶液、1. 2 当量の 1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の 1 M ジメチルホルムアミド溶液、および 4 当量のジイソプロピルエチルアミン、2 当量の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (=WSC・HCl) を順次加え、室温で一夜攪拌した。この反応液を、合成法 I I - A に準じた条件で、LC-MS により精製分離し、実施例化合物を得た。

合成法 I I - D

製造例 I I で製造された各種アミンを、ジクロロメタンに溶解し、試験管に 1 ml ずつ分注した。それぞれに、3 当量のトリエチルアミン、2 当量の種々スルホニルクロライドを順次加え、室温で一夜攪拌した。反応液にトリフルオロ酢酸 0. 2 ml を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を窒素吹き付けにより風乾して得られる

残渣を、ジメチルホルムアミドに溶解した。それぞれを合成法 I I - A に準じた条件で、LC-MS により精製分離し、実施例化合物を得た。

合成法 I I - E

製造例 I I で製造された各種アミンを、ジクロロメタン 1 ml に溶解した。それぞれに、トリフルオロ酢酸 0.2 ml を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を窒素吹き付けにより風乾して得られる残渣を、ジメチルホルムアミドに溶解した。それぞれを合成法 I I - A に準じた条件で、LC-MS により精製分離し、実施例化合物を得た。

実施例 I I - 1 ~ I I - 152 の化合物は、製造例 I I - 1 ~ I I - 17 で製造された各種カルボン酸を用い、合成法 I I - A で合成した。

実施例 I I - 1

3 - (3-フルオロフェニル) - 6-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) - アミド

MS (ESI) m/z 366 MH^+

実施例 I I - 2

3 - (3-フルオロフェニル) - 6-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル) - アミド

MS (ESI) m/z 371 MH^+

実施例 I I - 3

3 - (3-フルオロフェニル) - 6-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) - 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル] - アミド

MS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 I I - 4

3 - (3-フルオロフェニル) - 6-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) - アミド

MS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 I I - 5

3 - (3-フルオロフェニル) - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カル

ボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 366 MH^+

実施例 II-6

3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カル

ボン酸 (2-アセチルアミノエチル) -アミド

MS (ESI) m/z 371 MH^+

実施例 II-7

3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カル

ボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル] -アミド

MS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 II-8

3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カル

ボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 II-9

3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カル

ボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 326 MH^+

実施例 II-10

3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カル

ボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 326 MH^+

実施例 II-11

4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-インダゾール-5-カル

ボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 314 MH^+

実施例 II-12

4-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-インダゾール-5-カル

ボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 359 MH^+

実施例 I I - 1 3

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1 H-インダゾール-5-カル

ボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 345 MH^+

実施例 I I - 1 4

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-1 H-インダゾール-5-カ

ルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 312 MH^+

実施例 I I - 1 5

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-1 H-インダゾール-5-カ

ルボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 352 MH^+

実施例 I I - 1 6

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-1 H-インダゾール-5-カ

ルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 357 MH^+

実施例 I I - 1 7

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-1 H-インダゾール-5-カ

ルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 363 MH^+

実施例 I I - 1 8

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-1 H-インダゾール-5-カ

ルボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 343 MH^+

実施例 I I - 1 9

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-1 H-インダゾール-5-カ

ルボン酸 (1 H-イミダゾール-4-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 352 MH⁺

実施例 I I-20

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-カル
ボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 354 MH⁺

実施例 I I-21

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-カル
ボン酸 (2-アセチルアミノエチル) -アミド

MS (ESI) m/z 359 MH⁺

実施例 I I-22

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-カル
ボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 365 MH⁺

実施例 I I-23

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-カル
ボン酸 (2-ジメチルアミノエチル) -アミド

MS (ESI) m/z 345 MH⁺

実施例 I I-24

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-カル
ボン酸 (1 H-イミダゾール-4-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 354 MH⁺

実施例 I I-25

6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-カル
ボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 314 MH⁺

実施例 I I-26

3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カル

ボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミドMS (ESI) m/z 406 MH^+

実施例 I I-27

6-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミドMS (ESI) m/z 394 MH^+

実施例 I I-28

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミドMS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I I-29

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミドMS (ESI) m/z 394 MH^+

実施例 I I-30

3-(3-フルオロ-フェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミドMS (ESI) m/z 411 MH^+

実施例 I I-31

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミドMS (ESI) m/z 395 MH^+

実施例 I I-32

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミドMS (ESI) m/z 399 MH^+

実施例 I I-33

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボ

ン酸 (2-チオフエン-2-イル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 380 MH^+

実施例 I I - 3 4

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1*H*-インダゾール-5-カル
ボン酸 (2-チオフエン-2-イル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 384 MH^+

実施例 I I - 3 5

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1*H*-インダゾール-5-カル
ボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 I I - 3 6

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1*H*-インダゾール-5-カル
ボン酸 (2-エトキシ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 346 MH^+

実施例 I I - 3 7

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボ
ン酸 (2-エトキシ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 342 MH^+

実施例 I I - 3 8

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボ
ン酸 シクロプロピルメチル-アミド

MS (ESI) m/z 324 MH^+

実施例 I I - 3 9

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボ
ン酸 (2-メチルスルファニル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 344 MH^+

実施例 I I - 4 0

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1*H*-インダゾール-5-カル

ボン酸 (2-メチルスルファニル-エチル)-アミド

MS (ESI) m/z 348 MH^+

実施例 I I-4 1

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボ
ン酸 [(1S)-1-カルバモイル-エチル]-アミド

MS (ESI) m/z 341 MH^+

実施例 I I-4 2

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール-5-カル
ボン酸 [(1S)-1-カルバモイル-エチル]-アミド

MS (ESI) m/z 345 MH^+

実施例 I I-4 3

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボ
ン酸 [(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル]-アミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I I-4 4

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール-5-カル
ボン酸 [(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル]-アミド

MS (ESI) m/z 394 MH^+

実施例 I I-4 5

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボ
ン酸 (2-チアゾール-2-イル-エチル)-アミド

MS (ESI) m/z 381 MH^+

実施例 I I-4 6

4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール-5-カル
ボン酸 (2-チアゾール-2-イル-エチル)-アミド

MS (ESI) m/z 385 MH^+

実施例 I I-4 7

3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボ

ン酸 [(3 R) - 2 - オキソ - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - アミド

MS (ESI) m/z 354 MH^+

実施例 I I - 4 8

4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボ
ン酸 [(3 R) - 2 - オキソ - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - アミド

MS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 I I - 4 9

3 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボ
ン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 326 MH^+

実施例 I I - 5 0

3 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボ
ン酸 (2 - メチルスルファニルエチル) アミド

MS (ESI) m/z 360 MH^+

実施例 I I - 5 1

3 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボ
ン酸 [(1 S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル] アミド

MS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 I I - 5 2

3 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボ
ン酸 [テトラヒドロフラン - (2 S) - 2 - イルメチル] アミド

MS (ESI) m/z 370 MH^+

実施例 I I - 5 3

3 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボ
ン酸 [テトラヒドロフラン - (2 R) - 2 - イルメチル] アミド

MS (ESI) m/z 370 MH^+

実施例 I I - 5 4

3 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボ

ン酸 (フラン-2-イルメチル) アミドMS (ESI) m/z 366 MH^+

実施例 I I-55

3-(3-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボ
ン酸 (5-メチルフラン-2-イルメチル) アミドMS (ESI) m/z 380 MH^+

実施例 I I-56

3-(3-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボ
ン酸 (チオフェン-2-イルメチル) アミドMS (ESI) m/z 382 MH^+

実施例 I I-57

3-(3-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボ
ン酸 (ベンゾ[*b*]フラン-2-イルメチル) アミドMS (ESI) m/z 416 MH^+

実施例 I I-58

3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン
酸 シクロプロピルアミドMS (ESI) m/z 310 MH^+

実施例 I I-59

3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン
酸 (2-メチルスルファニルエチル) アミドMS (ESI) m/z 344 MH^+

実施例 I I-60

3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]アミドMS (ESI) m/z 356 MH^+

実施例 I I-61

3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン

酸 [テトラヒドロフラン- (2 S) - 2-イルメチル] アミド

MS (ESI) m/z 354 MH^+

実施例 I I - 6 2

3- (3-フルオロフェニル) - 7-メチル- 1 H-インダゾール- 5-カルボン

酸 [テトラヒドロフラン- (2 R) - 2-イルメチル] アミド

MS (ESI) m/z 354 MH^+

実施例 I I - 6 3

3- (3-フルオロフェニル) - 7-メチル- 1 H-インダゾール- 5-カルボン

酸 (フラン- 2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 350 MH^+

実施例 I I - 6 4

3- (3-フルオロフェニル) - 7-メチル- 1 H-インダゾール- 5-カルボン

酸 (5-メチルフラン- 2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 364 MH^+

実施例 I I - 6 5

3- (3-フルオロフェニル) - 7-メチル- 1 H-インダゾール- 5-カルボン

酸 (チオフェン- 2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 366 MH^+

実施例 I I - 6 6

3- (3-フルオロフェニル) - 7-メチル- 1 H-インダゾール- 5-カルボン

酸 (ベンゾ [b] フラン- 2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 400 MH^+

実施例 I I - 6 7

4-メトキシ- 3-ナフタレン- 2-イル- 1 H-インダゾール- 5-カルボン

酸 (2-チオフェン- 2-イル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 428 MH^+

実施例 I I - 6 8

4-メトキシ- 3-ナフタレン- 2-イル- 1 H-インダゾール- 5-カルボン

酸 (2-メチルスルファニル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

実施例 I I - 6 9

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1 S) -1-カルバモイル-エチル] -アミド

MS (ESI) m/z 389 MH^+

実施例 I I - 7 0

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1 S) -2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル] -アミド

MS (ESI) m/z 438 MH^+

実施例 I I - 7 1

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 (2-チアゾール-2-イル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 429 MH^+

実施例 I I - 7 2

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(3 R) -2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル] -アミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I I - 7 3

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 402 M^+

実施例 I I - 7 4

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 (2-エトキシ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I I - 7 5

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン

酸 シクロプロピルメチル-アミドMS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 I I-76

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミドMS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 I I-77

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (5-メチル-フラン-2-イルメチル)-アミドMS (ESI) m/z 412 MH^+

実施例 I I-78

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミドMS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 I I-79

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミドMS (ESI) m/z 438 MH^+

実施例 I I-80

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミドMS (ESI) m/z 443 MH^+

実施例 I I-81

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミドMS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I I-82

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン

酸 (フラン-3-イルメチル) -アミドMS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 I I - 8 3

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) -アミドMS (ESI) m/z 409 MH^+

実施例 I I - 8 4

4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル) -アミドMS (ESI) m/z 414 MH^+

実施例 I I - 8 5

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-チオフェン-2-イル-エチル) -アミドMS (ESI) m/z 418 MH^+

実施例 I I - 8 6

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-メチルスルファニル-エチル) -アミドMS (ESI) m/z 382 MH^+

実施例 I I - 8 7

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) -1-カルバモイル-エチル] -アミドMS (ESI) m/z 379 MH^+

実施例 I I - 8 8

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) -2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル] -アミドMS (ESI) m/z 428 MH^+

実施例 I I - 8 9

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カル

ルボン酸 (2-チアゾール-2-イル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 419 MH^+

実施例 I I - 9 0

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(3 R) -2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル] -アミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

実施例 I I - 9 1

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 392 M^+

実施例 I I - 9 2

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-エトキシ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 380 MH^+

実施例 I I - 9 3

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチル-アミド

MS (ESI) m/z 362 MH^+

実施例 I I - 9 4

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 388 MH^+

実施例 I I - 9 5

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (5-メチル-フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I I - 9 6

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸

ルボン酸 シクロプロピルアミドMS (ESI) m/z 348 MH^+

実施例 I I - 97

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミドMS (ESI) m/z 428 MH^+

実施例 I I - 98

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミドMS (ESI) m/z 433 MH^+

実施例 I I - 99

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミドMS (ESI) m/z 394 MH^+

実施例 I I - 100

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-3-イルメチル)-アミドMS (ESI) m/z 388 MH^+

実施例 I I - 101

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)-アミドMS (ESI) m/z 399 MH^+

実施例 I I - 102

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミドMS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I I - 103

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 (2-チオフェン-2-イル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 434 MH^+

実施例 I I - 1 0 4

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 (2-メチルスルファニル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 I I - 1 0 5

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 [(1 S) -1-カルバモイル-エチル] -アミド

MS (ESI) m/z 395 MH^+

実施例 I I - 1 0 6

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 [(1 S) -2-ハイドロキシ-1-フェニル-エチル] -アミド

MS (ESI) m/z 444 MH^+

実施例 I I - 1 0 7

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 (2-チアゾール-2-イル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 435 MH^+

実施例 I I - 1 0 8

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 [(3 R) -2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル] -アミド

MS (ESI) m/z 408 MH^+

実施例 I I - 1 0 9

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 408 M^+

実施例 I I - 1 1 0

3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 (2-エトキシ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 396 MH^+

実施例 I I - 1 1 1

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 シクロプロピルメチル-アミド

MS (ESI) m/z 378 MH^+

実施例 I I - 1 1 2

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I I - 1 1 3

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 (5-メチル-フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 418 MH^+

実施例 I I - 1 1 4

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 364 MH^+

実施例 I I - 1 1 5

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 444 MH^+

実施例 I I - 1 1 6

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 [3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル) -プロピル] -アミド

MS (ESI) m/z 449 MH^+

実施例 I I - 1 1 7

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]ーアミ
ド

MS (ESI) m/z 410 MH^+

実施例 I I-118

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5
ーカルボン酸 (フラン-3-イルメチル)ーアミド

MS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I I-119

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5
ーカルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)ーアミド

MS (ESI) m/z 415 MH^+

実施例 I I-120

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5
ーカルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)ーアミド

MS (ESI) m/z 420 MH^+

実施例 I I-121

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1*H*-インダゾール-5
ーカルボン酸 シクロプロパナミド

MS (ESI) m/z 352 MH^+

実施例 I I-122

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1*H*-インダゾール-5
ーカルボン酸 (フラン-2-イルメチル)ーアミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

実施例 I I-123

3-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1*H*-インダゾール-5
ーカルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]ーア
ミド

MS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 I I - 1 2 4

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 397 MH^+

実施例 I I - 1 2 5

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-チオフェン-2-イル-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 422 MH^+

実施例 I I - 1 2 6

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) -1-カルバモイル-エチル] -アミド

MS (ESI) m/z 765 $2MH^+$

実施例 I I - 1 2 7

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロパナミド

MS (ESI) m/z 346 MH^+

実施例 I I - 1 2 8

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 386 MH^+

実施例 I I - 1 2 9

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) -1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル] -アミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

実施例 I I - 1 3 0

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 391 MH^+

実施例 I I - 1 3 1

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミド

MS (ESI) m/z 416 MH^+

実施例 I I - 1 3 2

4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S)-1-カルバモイル-エチル]-アミド

MS (ESI) m/z 753 $2MH^+$

実施例 I I - 1 3 3

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロパナミド

MS (ESI) m/z 336 MH^+

実施例 I I - 1 3 4

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) m/z 376 MH^+

実施例 I I - 1 3 5

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

MS (ESI) m/z 382 MH^+

実施例 I I - 1 3 6

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル)-アミド

MS (ESI) m/z 381 MH^+

実施例 I I - 1 3 7

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミド

MS (ESI) m/z 406 MH^+

実施例 I I - 1 3 8

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) -1-カルバモイル-エチル] -アミド

MS (ESI)m/z 733 2MH⁺

実施例 I I - 1 3 9

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)m/z 352 MH⁺

実施例 I I - 1 4 0

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI)m/z 392 MH⁺

実施例 I I - 1 4 1

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2 S) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -アミド

MS (ESI)m/z 396 MH⁺

実施例 I I - 1 4 2

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2 R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -アミド

MS (ESI)m/z 396 MH⁺

実施例 I I - 1 4 3

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) -アミド

MS (ESI)m/z 403 MH⁺

実施例 I I - 1 4 4

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) -1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル] -アミド

MS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 I I-145

3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(2-オキソピロリジン-1-イル) プロピル] -アミド

MS (ESI) m/z 437 MH^+

実施例 I I-146

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 346 MH^+

実施例 I I-147

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 386 MH^+

実施例 I I-148

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2 S) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -アミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I I-149

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2 R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] -アミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I I-150

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 397 MH^+

実施例 I I-151

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) -1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル] -アミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

実施例 I I - 1 5 2

6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(2-オキソピロリジン-1-イル) プロピル] アミド

MS (ESI) m/z 431 MH^+

実施例 I I - 1 5 3 ~ I I - 1 9 7 の化合物は、製造例 I I - 1 8 ~ I I - 2 5 で製造された各種アミンを用い、合成法 I I - B で合成した。

実施例 I I - 1 5 3

シクロプロパンカルボン酸 {3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 326 MH^+

実施例 I I - 1 5 4

(2*S*)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 {3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 369 MH^+

実施例 I I - 1 5 5

(2*R*)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 {3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 369 MH^+

実施例 I I - 1 5 6

ピリジン-3-イル-酢酸 {3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 I I - 1 5 7

シクロプロパンカルボン酸 {4-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 376, 378 MH^+

実施例 I I - 1 5 8

ピリジン-3-イル-酢酸 {4-ブromo-3-(3-フルオロ-フェニル)-1
H-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 425, 427 MH^+

実施例 I I-159

シクロプロパンカルボン酸 {4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-
1 H-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 314 MH^+

実施例 I I-160

(2 S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {4-フルオロ-3-(3-
フルオロ-フェニル)-1 H-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 357 MH^+

実施例 I I-161

(2 R)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {4-フルオロ-3-(3-
フルオロ-フェニル)-1 H-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 357 MH^+

実施例 I I-162

3-ジメチルアミノ-N-{4-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1
H-インダゾール-5-イル} -プロピオンアミド

MS (ESI) m/z 344 MH^+

実施例 I I-163

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-
1 H-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 314 MH^+

実施例 I I-164

(2 S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-(3-
フルオロ-フェニル)-1 H-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 357 MH^+

実施例 I I-165

(2R)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) m/z 357 MH^+

実施例 II-166

ピリジン-3-イル-酢酸 {6-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) m/z 365 MH^+

実施例 II-167

3-ジメチルアミノ-N-{6-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール-5-イル}-プロピオンアミド

MS (ESI) m/z 345 MH^+

実施例 II-168

シクロプロパンカルボン酸 {3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) m/z 326 MH^+

実施例 II-169

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) m/z 369 MH^+

実施例 II-170

(2R)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) m/z 369 MH^+

実施例 II-171

ピリジン-3-イル-酢酸 {3-(3-フルオロ-フェニル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 II-172

3-ジメチルアミノ-N-{3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1
H-インダゾール-5-イル}-プロピオンアミド

MS (ESI) m/z 357 MH⁺

実施例 I I-173

N-{3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1 H-インダゾール-5
-イル}-2-チオフエン-2-イル-アセトアミド

MS (ESI) m/z 382 MH⁺

実施例 I I-174

フラン-2-カルボン酸 {3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1
H-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) m/z 352 MH⁺

実施例 I I-175

N-{3-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1 H-インダゾール-5
-イル}-3-メトキシプロピオンアミド

MS (ESI) m/z 344 MH⁺

実施例 I I-176

N-[3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1 H-インダゾール-5-イ
ル]アセトアミド

MS (ESI) m/z 284 MH⁺

実施例 I I-177

シクロプロパンカルボン酸 [3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1 H
-インダゾール-5-イル]アミド

MS (ESI) m/z 310 MH⁺

実施例 I I-178

(2R)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 [3-(3-フルオロフェ
ニル)-7-メチル-1 H-インダゾール-5-イル]アミド

MS (ESI) m/z 353 MH⁺

実施例 I I-179

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル] アミド

MS (ESI) m/z 353 MH^+

実施例 II-180

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 [3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル] アミド

MS (ESI) m/z 340 MH^+

実施例 II-181

テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 [3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル] アミド

MS (ESI) m/z 340 MH^+

実施例 II-182

N-[3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド

MS (ESI) m/z 366 MH^+

実施例 II-183

N-[3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル]-2-チオフェン-3-イル-アセトアミド

MS (ESI) m/z 366 MH^+

実施例 II-184

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI) m/z 346 MH^+

実施例 II-185

N-(6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)-アセトアミド

MS (ESI) m/z 320 MH^+

実施例 II-186

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-フルオロ-3-ナフ
タレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 389 MH^+

実施例 I I-187

(2R)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-フルオロ-3-ナフ
タレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 389 MH^+

実施例 I I-188

ピリジン-3-イル-酢酸 (6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-
インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 397 MH^+

実施例 I I-189

N-(6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イ
ル)-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I I-190

フラン-2-カルボン酸 (6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-イ
ンダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 I I-191

N-(6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イ
ル)-3-メトキシプロピオンアミド

MS (ESI) m/z 364 MH^+

実施例 I I-192

シクロプロパンカルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フル
オロ-1H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 352 MH^+

実施例 I I-193

N-(3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-イル)-アセタミド

MS (ESI) m/z 326 MH^+

実施例 I I-194

(2R)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI) m/z 395 MH^+

実施例 I I-195

N-(3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-イル)-2-チオフェン-2-イル-アセタミド

MS (ESI) m/z 408 MH^+

実施例 I I-196

フラン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI) m/z 378 MH^+

実施例 I I-197

N-(3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1 H-インダゾール-5-イル)-3-メトキシ-プロピオンアミド

MS (ESI) m/z 370 MH^+

実施例 I I-198~I I-211の化合物は、製造例 I I-26~I I-30で製造された各種アミンを用い、合成法 I I-Cで合成した。

実施例 I I-198

N-{3-(3-フルオロ-フェニル)-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-イルメチル}-3-メトキシ-ベンズアミド

MS (ESI) m/z 406 MH^+

実施例 I I-199

N-{6-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-1 H-インダゾール-5-イルメチル}-3-メトキシ-ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 3.83 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.06 - 7.18 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.33 - 7.76 (6H, m), 8.05 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.99 (1H, brs)

実施例 I I - 2 0 0

N - { 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イルメチル } - 3 - メトキシ - ニコチナミド

MS (ESI) m/z 407 MH^+

実施例 I I - 2 0 1

N - { 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イルメチル } - ニコチナミド

MS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 I I - 2 0 2

3 - シアノ - N - { 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イルメチル } - ベンズアミド

MS (ESI) m/z 401 MH^+

実施例 I I - 2 0 3

3 - フルオロ - N - { 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イルメチル } - ベンズアミド

MS (ESI) m/z 394 MH^+

実施例 I I - 2 0 4

N - { 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメチル } - 3 - メトキシ - ニコチナミド

MS (ESI) m/z 395 MH^+

実施例 I I - 2 0 5

N - { 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルメチル } - ニコチナミド

MS (ESI) m/z 365 MH^+

実施例 I I - 2 0 6

3-シアノ-N-{6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-イン
ダゾール-5-イルメチル}-ベンズアミド

MS (ESI) m/z 389 MH^+

実施例 I I-207

3-フルオロ-N-{6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-イン
ダゾール-5-イルメチル}-ベンズアミド

MS (ESI) m/z 382 MH^+

実施例 I I-208

N-(6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル
メチル)-3-メトキシベンズアミド

MS (ESI) m/z 426 MH^+

実施例 I I-209

N-(6-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル
メチル)-2-メトキシベンズアミド

MS (ESI) m/z 426 MH^+

実施例 I I-210

N-(3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1H-インダゾ
ール-5-イルメチル)-3-メトキシベンズアミド

MS (ESI) m/z 432 MH^+

実施例 I I-211

N-(3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6-フルオロ-1H-インダゾ
ール-5-イルメチル)-2-メトキシベンズアミド

MS (ESI) m/z 432 MH^+

実施例 I I-212~I I-218の化合物は、製造例 I I-18、19、22、
23、24、26、28で製造された各種アミンを用い、合成法 I I-Dで合成し
た。

実施例 I I-212

N-{3-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-1H-インダゾール-5

－イル}－メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 336 MH^+

実施例 I I－213

N－{4－フルオロ－3－(3－フルオロフェニル)－1*H*－インダゾール－5

－イル}－メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 324 MH^+

実施例 I I－214

N－{3－(3－フルオロフェニル)－6－メトキシ－1*H*－インダゾール－5

－イル}－メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 336 MH^+

実施例 I I－215

N－[3－(3－フルオロフェニル)－7－メチル－1*H*－インダゾール－5－イ

ル]メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 320 MH^+

実施例 I I－216

N－{3－(3－フルオロフェニル)－6－メトキシ－1*H*－インダゾール－5

－イルメチル}－3－メトキシベンゼンスルホナミド

MS (ESI) m/z 442 MH^+

実施例 I I－217

N－{6－フルオロ－3－(3－フルオロフェニル)－1*H*－インダゾール－5

－イルメチル}－3－メトキシベンゼンスルホナミド

MS (ESI) m/z 430 MH^+

実施例 I I－218

N－(3－ベンゾ[*b*]チオフェン－2－イル－6－フルオロ－1*H*－インダゾー

ル－5－イル)－メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 362 MH^+

実施例 I I－219～I I－225の化合物は、製造例 I I－18～I I－25
で製造された各種アミンを用い、合成法 I I－Eで合成した。

実施例 I I - 2 1 9

3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル
- アミン

MS (ESI) m/z 258 MH^+

実施例 I I - 2 2 0

4 - プロモ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
- アミン

MS (ESI) m/z 306, 308 MH^+

実施例 I I - 2 2 1

4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
- アミン

MS (ESI) m/z 246 MH^+

実施例 I I - 2 2 2

6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
- アミン

MS (ESI) m/z 246 MH^+

実施例 I I - 2 2 3

3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - イル
- アミン

MS (ESI) m/z 258 MH^+

実施例 I I - 2 2 4

6 - フルオロ - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミ
ン

MS (ESI) m/z 278 MH^+

実施例 I I - 2 2 5

3 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5
- イルアミン

MS (ESI) m/z 284 MH^+

実施例 I I - 2 2 6 - a

シクロプロパンカルボン酸 {4-ブromo-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル} アミド

製造例 I I - 2 1 で得られる、4-ブromo-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン 5 1 3 mg をテトラヒドロフラン 1 9 ml に溶解し、氷冷攪拌下、トリエチルアミン 0. 2 6 1 ml とシクロプロパンカルボニルクロライド 0. 0 8 9 ml を加え、室温で 9 0 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：2）で分離精製し、標記化合物 4 7 1 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.90 (2H, m), 1.02 - 1.09 (2H, m), 1.53 - 1.60 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.05 - 7.13 (1H, m), 7.19 - 7.93 (20H, m)

実施例 I I - 2 2 6 - b

5-(シクロプロパンカルボニル-アミド)-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1 H-インダゾール-4-カルボン酸

製造例 I I - 2 - d の方法に準じて、実施例 I I - 2 2 6 - a で得られるシクロプロパンカルボン酸 {4-ブromo-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イル} アミド 1 4 4 mg から、標記化合物 1 7. 8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0.72 - 1.71 (5H, m), 6.48 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.98 - 7.05 (1H, m), 7.20 - 7.50 (19H, m)

実施例 I I - 2 2 6 - c

5-(シクロプロパンカルボニル-アミド)-3-(3-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-4-カルボン酸

実施例 I I - 2 2 6 - b で得られる、5-(シクロプロパンカルボニル-アミド)-3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1 H-インダゾール-4-カルボン酸 1 7 8 mg をテトラヒドロフラン 2 ml、ジクロロメタン 2 ml に溶解し、

トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で分離精製し、標記化合物 96.9 mg を薄桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0.83-1.00 (4H, m), 1.73-1.83 (1H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.44 (1H, dt, $J=6.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)

実施例 II-227

N-〔3-（3-フルオロフェニル）-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イルメチル〕-3-メトキシベンズアミド

製造例 26 で得られる C-〔3-（3-フルオロフェニル）-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル〕-メチルアミン 25.6 mg をジメチルホルムアミド 1.9 ml に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 15.3 mg、ジイソプロピルエチルアミン 0.066 ml、3-メトキシ安息香酸 14.4 mg を加え、氷冷攪拌下、1-エチル-3-（3'-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド ハイドロクロライド (=WSC, HCl) 27.2 mg を加えた。室温で 5 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出、得られた有機層を 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液、1 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）で精製分離し、標記化合物 9.24 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.83 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.07-7.14 (2H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.47 (1H, dt, $J=6.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.59-7.64 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s).

実施例 II-228 ~ II-265 の化合物は、製造例 II-31 ~ II-32 で製造された各種カルボン酸を用い、合成法 II-A で合成した。

実施例 II-228

7-フルオロ-3-（3-フルオロフェニル）-1H-インダゾール-5-カルボ

ン酸 シクロプロピルアミドMS (ESI) m/z 314 MH^+

実施例 I I - 2 2 9

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミドMS (ESI) m/z 328 MH^+

実施例 I I - 2 3 0

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-メチルスルファニルエチル) アミドMS (ESI) m/z 348 MH^+

実施例 I I - 2 3 1

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル] アミドMS (ESI) m/z 360 MH^+

実施例 I I - 2 3 2

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] アミドMS (ESI) m/z 394 MH^+

実施例 I I - 2 3 3

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミドMS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 I I - 2 3 4

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミドMS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 I I - 2 3 5

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボ

ン酸 [(1S)-1-ヒドロキシメチル-3-メチルスルファニルプロピル] アミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

実施例 II-236

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル) アミド

MS (ESI) m/z 348 MH^+

実施例 II-237

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル] アミド

MS (ESI) m/z 374 MH^+

実施例 II-238

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)エチル] アミド

MS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 II-239

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-1-カルバモイルエチル] アミド

MS (ESI) m/z 345 MH^+

実施例 II-240

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(3R)-2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル] アミド

MS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 II-241

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 354 MH^+

実施例 I I - 2 4 2

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (5-メチルフラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 368 MH^+

実施例 I I - 2 4 3

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-3-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 354 MH^+

実施例 I I - 2 4 4

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (ベンゾ [b] フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I I - 2 4 5

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 370 MH^+

実施例 I I - 2 4 6

7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 365 MH^+

実施例 I I - 2 4 7

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 346 MH^+

実施例 I I - 2 4 8

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI) m/z 360 MH^+

実施例 I I - 2 4 9

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 (2-メチルスルファニルエチル) アミド

MS (ESI) m/z 380 MH^+

実施例 I I - 2 5 0

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1 S) -1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル] アミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

実施例 I I - 2 5 1

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1 S) -2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] アミド

MS (ESI) m/z 426 MH^+

実施例 I I - 2 5 2

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(2 R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I I - 2 5 3

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(2 S) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I I - 2 5 4

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1 S) -1-ヒドロキシメチル-3-メチルスルファニルプロピル] アミ
ド

MS (ESI) m/z 424 MH^+

実施例 I I - 2 5 5

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル) アミド

MS (ESI) m/z 380 MH^+

実施例 I I - 2 5 6

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1 S) - 1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル] アミド

MS (ESI) m/z 406 MH^+

実施例 I I - 2 5 7

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1 S) - 2-ヒドロキシ-1-(1 H-イミダゾール-4-イルメチル)
エチル] アミド

MS (ESI) m/z 430 MH^+

実施例 I I - 2 5 8

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(1 S) - 1-カルバモイルエチル] アミド

MS (ESI) m/z 377 MH^+

実施例 I I - 2 5 9

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 [(3 R) - 2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル] アミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 I I - 2 6 0

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 386 MH^+

実施例 I I - 2 6 1

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン
酸 (5-メチルフラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 400 MH^+

実施例 I I - 2 6 2

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン

酸 (フラン-3-イルメチル) アミドMS (ESI) m/z 386 MH^+

実施例 II-263

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (ベンゾ [b] フラン-2-イルメチル) アミドMS (ESI) m/z 436 MH^+

実施例 II-264

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル) -アミドMS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 II-265

7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) アミドMS (ESI) m/z 397 MH^+

実施例 II-266~II-267の化合物は、製造例 II-33~II-34で製造された各種アミンを用い、合成法 II-Dで合成した。

実施例 II-266

N-(3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) -メタンスルホナミドMS (ESI) m/z 362 MH^+

実施例 II-267

N-(4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -メタンスルホナミドMS (ESI) m/z 356 MH^+

実施例 II-268~II-278の化合物は、製造例 II-33~II-34で製造された各種アミンを用い、合成法 II-Bで合成した。

実施例 II-268

シクロプロパンカルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-フル

オロ-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 352 MH^+

実施例 I I - 2 6 9

(2 S) - 5 - オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフ
エン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 395 MH^+

実施例 I I - 2 7 0

テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフエン-2-イル
-4-フルオロ-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 382 MH^+

実施例 I I - 2 7 1

フラン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフエン-2-イル-4-フルオ
ロ-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 378 MH^+

実施例 I I - 2 7 2

N- (3-ベンゾ [b] チオフエン-2-イル-4-フルオロ-1 H-インダゾ
ール-5-イル) -2-チオフエン-2-イル-アセタミド

MS (ESI) m/z 408 MH^+

実施例 I I - 2 7 3

チオフエン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフエン-2-イル-4-フ
ルオロ-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 394 MH^+

実施例 I I - 2 7 4

シクロプロパンカルボン酸 (4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-
インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 346 MH^+

実施例 I I - 2 7 5

(2 S) - 5 - オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-フルオロ-3-ナフ

タレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 389 MH^+

実施例 I I - 2 7 6

テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 376 MH^+

実施例 I I - 2 7 7

フラン-2-カルボン酸 (4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 I I - 2 7 8

N- (4-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) -2-チオフェン-2-イル-アセタミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I I - 2 7 9 ~ I I - 2 8 2 の化合物は、製造例 I I - 3 5 で製造されたカルボン酸を用い、合成法 I I - A で合成した。

実施例 I I - 2 7 9

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-プロポキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 376 MH^+

実施例 I I - 2 8 0

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-プロポキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)アミド

MS (ESI) m/z 416 MH^+

実施例 I I - 2 8 1

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-プロポキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 ((1 S) -1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル) -アミド

MS (ESI) m/z 422 MH^+

実施例 II-282

3-ベンゾ [b] フラン-2-イル-4-プロポキシ-1 H-インダゾール-5-
カルボン酸 ((1 S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-アミド

MS (ESI) m/z 456 MH^+

実施例 II-283~II-315の化合物は、製造例 II-36~II-39
で製造された各種アミンを用い、合成法 II-Bで合成した。

実施例 II-283

N-[7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-
イル] アセトアミド

MS (ESI) m/z 288 MH^+

実施例 II-284

(2 R)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [7-フルオロ-3-(3-
フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-イル] アミド

MS (ESI) m/z 357 MH^+

実施例 II-285

(2 S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [7-フルオロ-3-(3-
フルオロフェニル)-1 H-インダゾール-5-イル] アミド

MS (ESI) m/z 357 MH^+

実施例 II-286

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 [7-フルオロ-3-(3-フルオロフェ
ニル)-1 H-インダゾール-5-イル] アミド

MS (ESI) m/z 344 MH^+

実施例 II-287

テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 [7-フルオロ-3-(3-フルオロフェ
ニル)-1 H-インダゾール-5-イル] アミド

MS (ESI) m/z 344 MH^+

実施例 II-288

N-[7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-チオフエン-3-イルアセトアミド

MS (ESI) m/z 370 MH⁺

実施例 I I-289

N-[7-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-チオフエン-2-イルアセトアミド

MS (ESI) m/z 370 MH⁺

実施例 I I-290

N-(7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)アセトアミド

MS (ESI) m/z 320 MH⁺

実施例 I I-291

シクロプロピルカルボン酸 (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)アミド

MS (ESI) m/z 346 MH⁺

実施例 I I-292

(2R)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)アミド

MS (ESI) m/z 389 MH⁺

実施例 I I-293

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)アミド

MS (ESI) m/z 389 MH⁺

実施例 I I-294

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)アミド

MS (ESI) m/z 376 MH⁺

実施例 I I-295

テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) アミド

MS (ESI) m/z 376 MH^+

実施例 I I-296

N-(7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル)-2-チオフェン-3-イルアセトアミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I I-297

N-(7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル)-2-チオフェン-2-イルアセトアミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I I-298

N-(4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル)-アセトアミド

MS (ESI) m/z 332 MH^+

実施例 I I-299

シクロプロパンカルボン酸 (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 I I-300

(2R)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI) m/z 401 MH^+

実施例 I I-301

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI) m/z 401 MH^+

実施例 I I-302

フラン-2-カルボン酸 (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 384 MH⁺

実施例 I I - 3 0 3

チオフェン-2-カルボン酸 (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 400 M⁺

実施例 I I - 3 0 4

N- (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) -2-チオフェン-2-イル-アセトアミド

MS (ESI) m/z 414 MH⁺

実施例 I I - 3 0 5

3-メトキシ-N- (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) プロピオンアミド

MS (ESI) m/z 376 MH⁺

実施例 I I - 3 0 6

3-ジメチルアミノ-N- (4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル) プロピオンアミド

MS (ESI) m/z 389 MH⁺

実施例 I I - 3 0 7

N- (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-イル) -アセトアミド

MS (ESI) m/z 338 MH⁺

実施例 I I - 3 0 8

シクロプロパンカルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 364 MH⁺

実施例 I I - 3 0 9

(2R)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 407 MH^+

実施例 II-310

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 407 MH^+

実施例 II-311

フラン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 390 MH^+

実施例 II-312

チオフェン-2-カルボン酸 (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -アミド

MS (ESI) m/z 406 M^+

実施例 II-313

N-(3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -2-チオフェン-2-イル-アセトアミド

MS (ESI) m/z 420 MH^+

実施例 II-314

N-(3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -3-メトキシ-プロピオンアミド

MS (ESI) m/z 382 MH^+

実施例 II-315

N-(3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -3-ジメチルアミノ-プロピオンアミド

MS (ESI) m/z 395 MH^+

実施例 II-316~II-319の化合物は、製造例 II-40で製造された

アミンを用い、合成法 I I - C で合成した。

実施例 I I - 3 1 6

N- (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル
メチル) -3-メトキシベンズアミド

MS (ESI) m/z 426 MH⁺

実施例 I I - 3 1 7

N- (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル
メチル) -2-メトキシベンズアミド

MS (ESI) m/z 426 MH⁺

実施例 I I - 3 1 8

3-シアノ-N- (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾ
ール-5-イルメチル) ベンズアミド

MS (ESI) m/z 421 MH⁺

実施例 I I - 3 1 9

3-フルオロ-N- (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾ
ール-5-イルメチル) ベンズアミド

MS (ESI) m/z 414 MH⁺

実施例 I I - 3 2 0 ~ I I - 3 2 3 の化合物は、製造例 I I - 3 6 ~ I I - 3 9
で製造された各種アミンを用い、合成法 I I - D で合成した。

実施例 I I - 3 2 0

N- [7-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -1 H-インダゾール-5-
イル] メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 324 MH⁺

実施例 I I - 3 2 1

N- (7-フルオロ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イ
ル) メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 356 MH⁺

実施例 I I - 3 2 2

N-(4-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-イル)-メタンスルホナミド

MS (ESI) m/z 368 MH^+

実施例 I I - 3 2 3

N-(3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-イル)-メタンスルホナアミド

MS (ESI) m/z 374 MH^+

実施例 I I - 3 2 4 ~ I I - 3 4 0 の化合物は、製造例 I I - 4 1 ~ I I - 4 2 で製造された各種カルボン酸を用い、合成法 I I - A で合成した。

実施例 I I - 3 2 4

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 358 MH^+

実施例 I I - 3 2 5

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(3 R)-2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル]-アミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I I - 3 2 6

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) m/z 398 MH^+

実施例 I I - 3 2 7

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル]-アミド

MS (ESI) m/z 438 MH^+

実施例 I I - 3 2 8

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

MS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 I I - 3 2 9

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチル-アミド

MS (ESI) m/z 372 MH^+

実施例 I I - 3 3 0

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフエン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 414 M^+

実施例 I I - 3 3 1

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 S) -1-カルバモイル-エチル] -アミド

MS (ESI) m/z 389 MH^+

実施例 I I - 3 3 2

6-メトキシ-3-ナフタレン-2-イル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 402 MH^+

実施例 I I - 3 3 3

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-6-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 364 MH^+

実施例 I I - 3 3 4

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-6-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(3 R) -2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル] -アミド

MS (ESI) m/z 408 MH^+

実施例 I I - 3 3 5

3-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-6-メトキシ-1 H-インダゾール-5

ーカルボン酸 (フランー2ーイルメチル)ーアミド

MS (ESI) m/z 404 MH^+

実施例 II-336

3ーベンゾ[b]チオフエンー2ーイルー6ーメトキシー1Hーインダゾールー5

ーカルボン酸 [(1S)ー2ーヒドロキシー1ーフェニルーエチル]ーアミド

MS (ESI) m/z 444 MH^+

実施例 II-337

3ーベンゾ[b]チオフエンー2ーイルー6ーメトキシー1Hーインダゾールー5

ーカルボン酸 [(1S)ー1ーヒドロキシメチルー2ーメチループロピル]ーアミド

MS (ESI) m/z 410 MH^+

実施例 II-338

3ーベンゾ[b]チオフエンー2ーイルー6ーメトキシー1Hーインダゾールー5

ーカルボン酸 シクロプロピルメチルーアミド

MS (ESI) m/z 378 MH^+

実施例 II-339

3ーベンゾ[b]チオフエンー2ーイルー6ーメトキシー1Hーインダゾールー5

ーカルボン酸 (チオフエンー2ーイルメチル)ーアミド

MS (ESI) m/z 420 MH^+

実施例 II-340

3ーベンゾ[b]チオフエンー2ーイルー6ーメトキシー1Hーインダゾールー5

ーカルボン酸 (テトラヒドロフランー2ーイルメチル)ーアミド

MS (ESI) m/z 408 MH^+

実施例 II-341～II-344の化合物は、製造例 II-43で製造されたアミンを用い、合成法 II-Bで合成した。

実施例 II-341

シクロプロパンカルボン酸 (3ーベンゾ[b]フランー2ーイルー4ーフルオロー1Hーインダゾールー5ーイル)ーアミド

MS (ESI) m/z 336 MH^+

実施例 I I - 3 4 2

(2S) - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (3 - ベンゾ [b] フラン
- 2 - イル - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - アミド

MS (ESI) m/z 379 MH^+

実施例 I I - 3 4 3

フラン - 2 - カルボン酸 (3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 4 - フルオロ -
1 H - インダゾール - 5 - イル) - アミド

MS (ESI) m/z 362 MH^+

実施例 I I - 3 4 4

N - (3 - ベンゾ [b] フラン - 2 - イル - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール -
5 - イル) - 2 - チオフェン - 2 - イル - アセタミド

MS (ESI) m/z 392 MH^+

本発明にかかる化合物 (I) またはその塩は、JNK阻害作用を測定する試験において優れた作用を示した。例えば、JNK 3 に対する阻害作用は以下の如くであった。

試験例 1

[JNK 3 阻害測定]

ヒト型 JNK 3 はグルタチオン S - トランスフェラーゼ (GST) との融合タンパク質として大腸菌で発現し (GST - JNK 3)、グルタチオンセファロース 4 B ビーズで精製した。また c - Jun のアミノ酸配列 1 - 169 を GST との融合タンパク質として大腸菌で作製し (GST - c - Jun)、グルタチオンセファロース 4 B ビーズで精製し基質として使用した。化合物は 100% ジメチルスルフォキシドを用いて 10 mM で希釈後、10% ジメチルスルフォキシド水溶液で希釈系列を作製した。96 穴 OPTI プレート (パッカー社製) に 1 well あたり希釈化合物 20 μ l、基質溶液 30 μ l (1.2 μ g GST - c - Jun、0.04 μ g GST - JNK 3、0.2 μ Ci [γ - 33 P] ATP、25 mM HEPES pH=7.5, 10 mM MgAcetate, 3.33 μ M ATP)、

酵素溶液 $50\mu\text{l}$ ($0.04\mu\text{g}$ GST-JNK3、 25mM HEPES $\text{pH}=7.5$, 10mM MgAcetate) を混合して $100\mu\text{l}$ とし、 30 分間反応した。反応停止液 (80mM ATP、 5mg/ml グルタチオンSPAビーズ (アマシャムファルマシアバイオテック製)) を $100\mu\text{l}$ 添加することにより反応停止後、 30 分間振盪した。室温 $1000\times g$ で 5 分間遠心分離後、TopCount™ (パッカード社製) により発光強度を測定した。活性は、JNKの酵素活性を 50% 阻害する濃度、即ち、 IC_{50} (nM) で表わした。

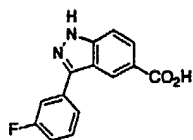
＜結果＞本発明に斯かる化合物 (I) またはその塩は、いずれも優れた JNK3 阻害活性を示した。以下に、その IC_{50} 値の例を示す。

実施例番号	IC_{50} 値	実施例番号	IC_{50} 値
I-16	51nM	I-104	55nM
I-26	113nM	I-132	197nM
I-48	109nM	I-137	54nM
I-55	52nM	I-143	221nM
I-94	163nM	I-163	80nM

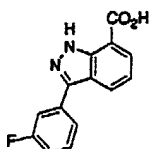
実施例番号	IC_{50} 値	実施例番号	IC_{50} 値
II-5	100nM	II-208	143nM
II-93	137nM	II-218	215nM
II-126	143nM	II-259	148nM
II-184	86nM	II-281	84nM
II-189	194nM	II-288	71nM

なお、製造例と実施例の化合物の構造式を以下に一覧で示す。

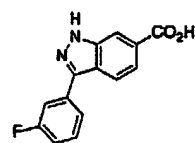
製造例I-1-c



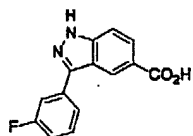
製造例I-2-b



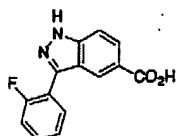
製造例I-3-d



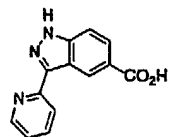
製造例I-4-f



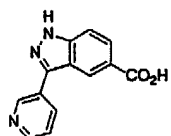
製造例I-5-b



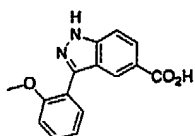
製造例I-6-b



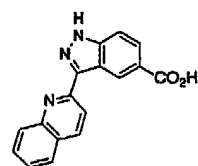
製造例I-7-b



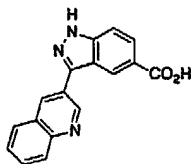
製造例I-8-b



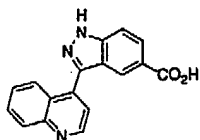
製造例I-9-b



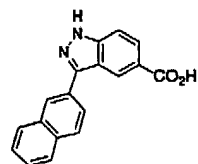
製造例1-10-b



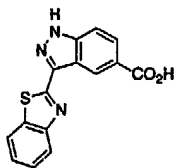
製造例I-11-b



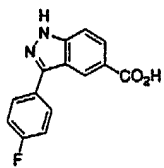
製造例I-12-b



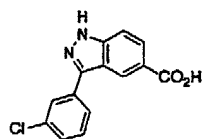
製造例I-13-d



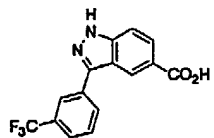
製造例I-14-d



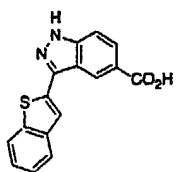
製造例I-15-b



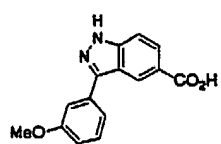
製造例I-16-b



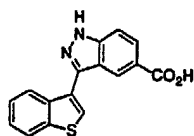
製造例I-17-b



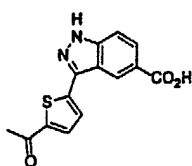
製造例I-18-b



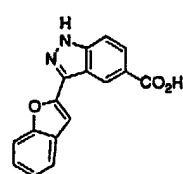
製造例I-19-b



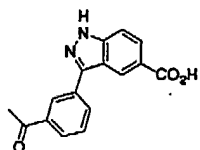
製造例I-20-b



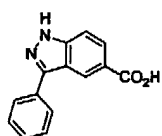
製造例I-21-e



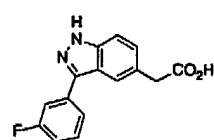
製造例I-22-b



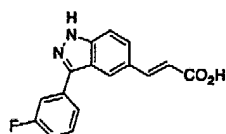
製造例I-23-b



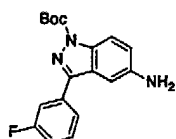
製造例I-24-d



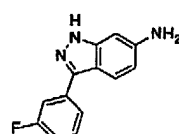
製造例I-25-c



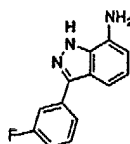
製造例I-26-d



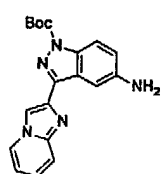
製造例I-27-c



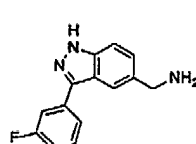
製造例I-28-b



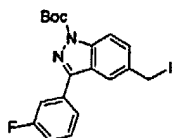
製造例I-29-c



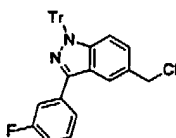
製造例I-30-c



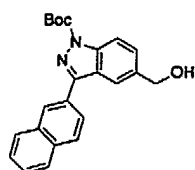
製造例I-31



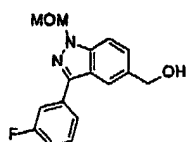
製造例I-32-c



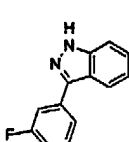
製造例I-33



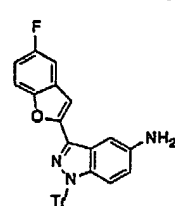
製造例I-34



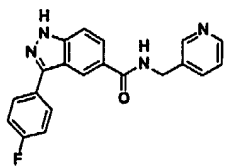
製造例I-35-b



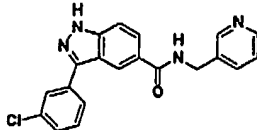
製造例I-36-g



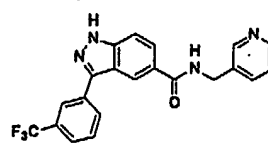
实施例I-1



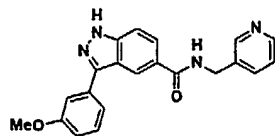
实施例I-2



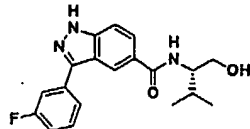
实施例I-3



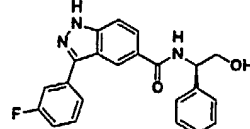
实施例I-4



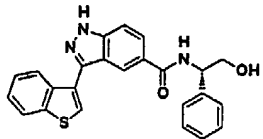
实施例I-5



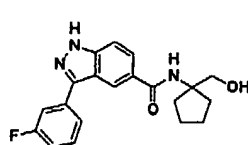
实施例I-6



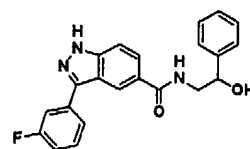
实施例I-7



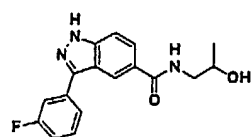
实施例I-8



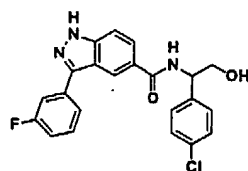
实施例I-9



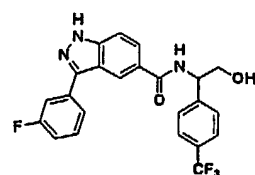
实施例I-10



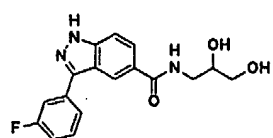
实施例I-11



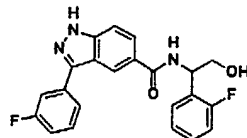
实施例I-12



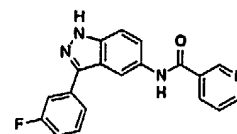
实施例I-13



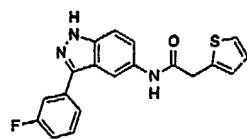
实施例I-14



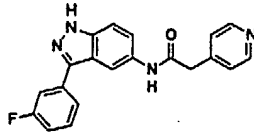
实施例I-15



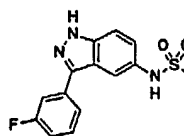
实施例I-16



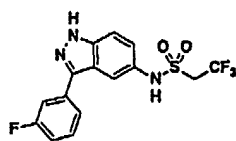
实施例I-17



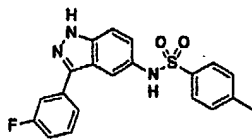
实施例I-18



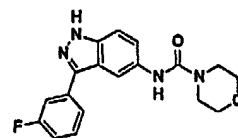
实施例I-19



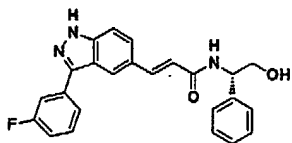
实施例I-20



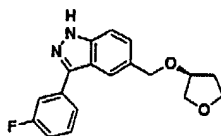
实施例I-21



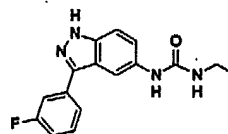
实施例I-22



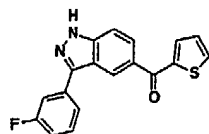
实施例I-23



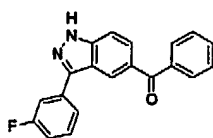
实施例I-24



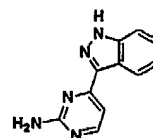
实施例I-25



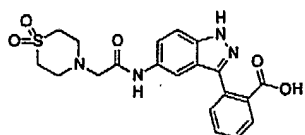
实施例I-26



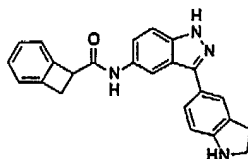
实施例I-27



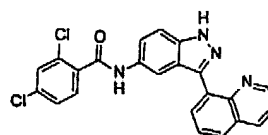
实施例I-28



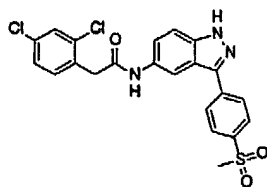
实施例I-29



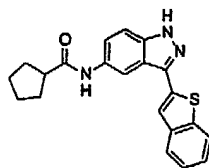
实施例I-30



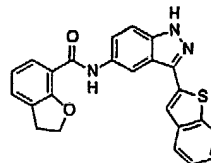
实施例I-31



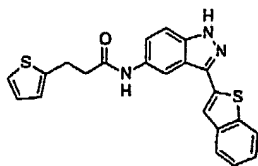
实施例I-32



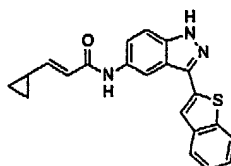
实施例I-33



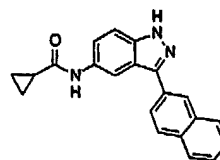
实施例I-34



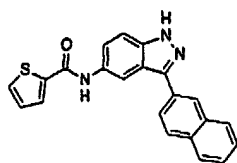
实施例I-35



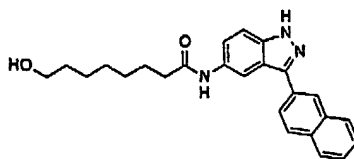
实施例I-36



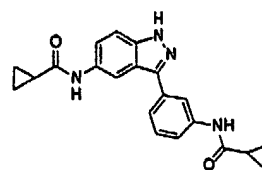
实施例I-37



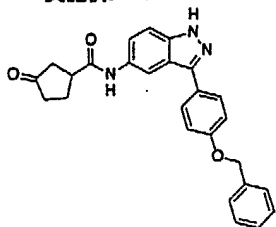
实施例I-38



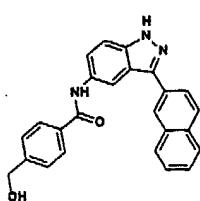
实施例I-39



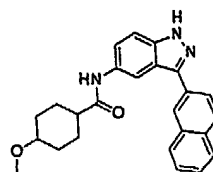
实施例I-40



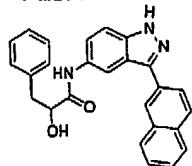
实施例I-41



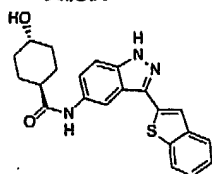
实施例I-42



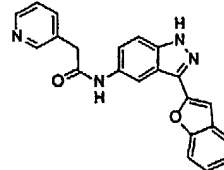
实施例I-43



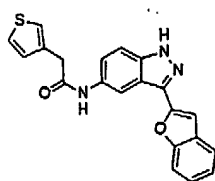
实施例I-44



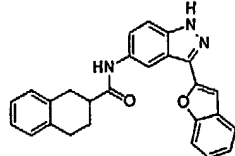
实施例I-45



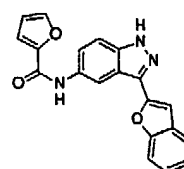
实施例I-46



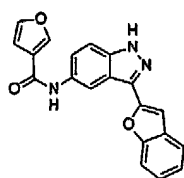
实施例I-47



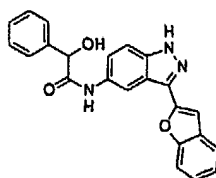
实施例I-48



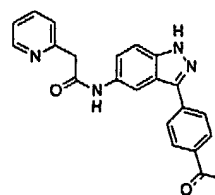
实施例I-49



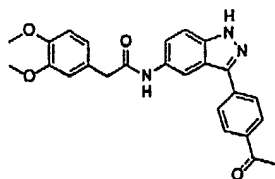
实施例I-50



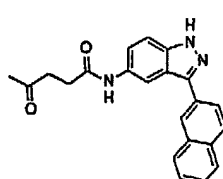
实施例I-51



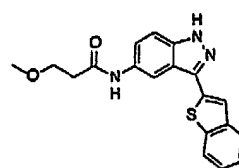
实施例I-52



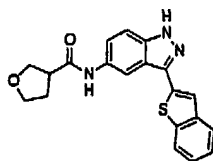
实施例I-53



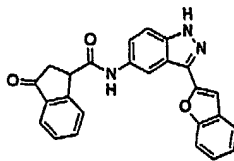
实施例I-54



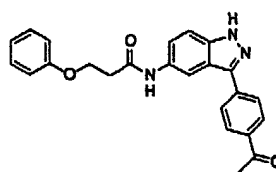
实施例I-55



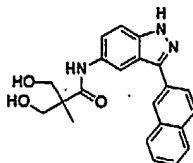
实施例I-56



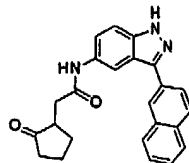
实施例I-57



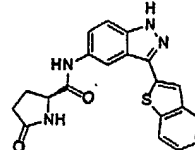
实施例I-58



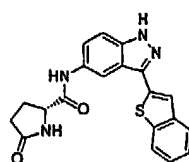
实施例I-59



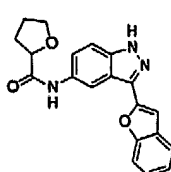
实施例I-60



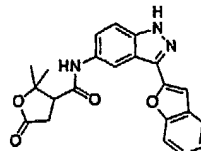
实施例I-61



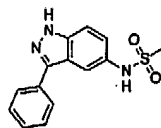
实施例I-62



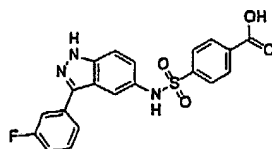
实施例I-63



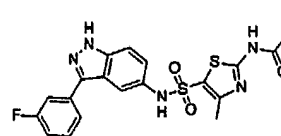
实施例I-64



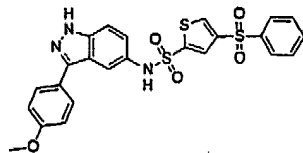
实施例I-65



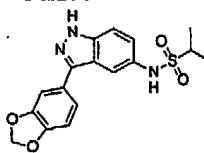
实施例I-66



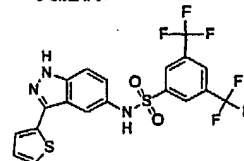
实施例I-67



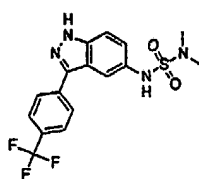
实施例I-68



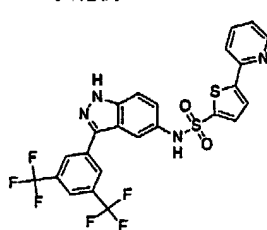
实施例I-69



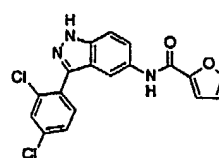
实施例I-70



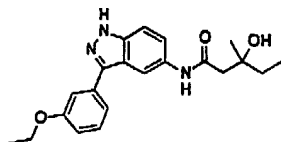
实施例I-71



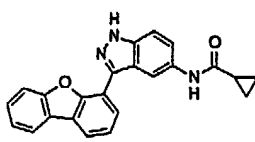
实施例I-72



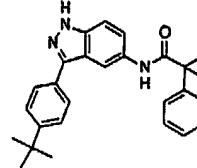
实施例I-73



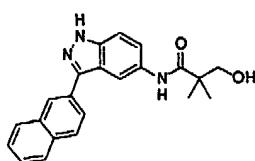
实施例I-74



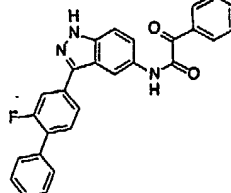
实施例I-75



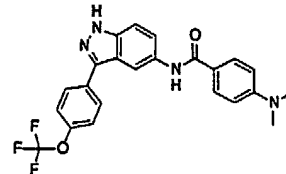
实施例I-76



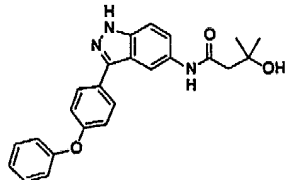
实施例I-77



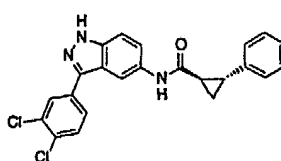
实施例I-78



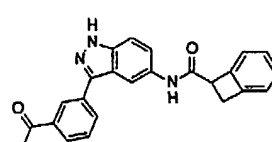
实施例I-79



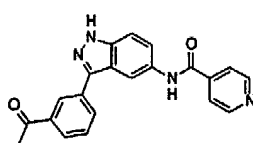
实施例I-80



实施例I-81



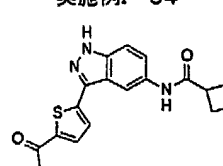
实施例I-82



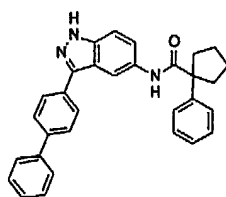
实施例I-83



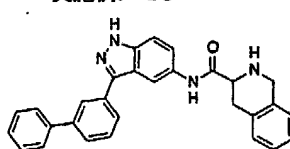
实施例I-84



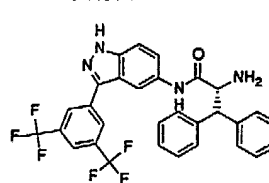
实施例I-85



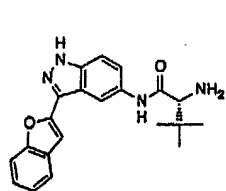
实施例I-86



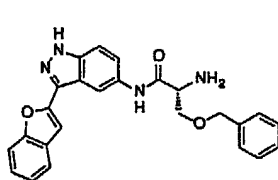
实施例I-87



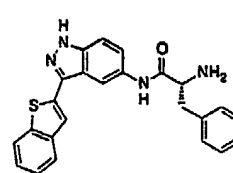
实施例I-88



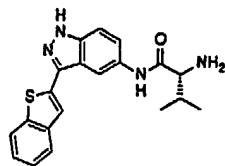
实施例I-89



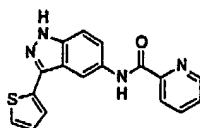
实施例I-90



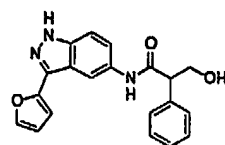
实施例I-91



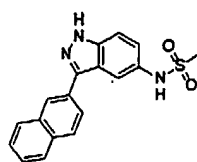
实施例I-92



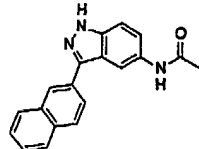
实施例I-93



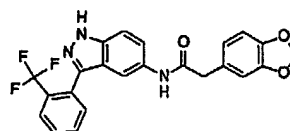
实施例I-94



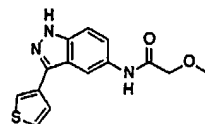
实施例I-95



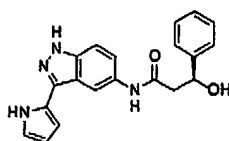
实施例I-96



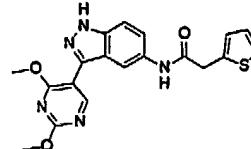
实施例I-97



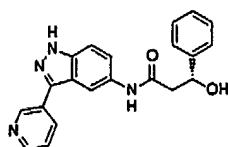
实施例I-98



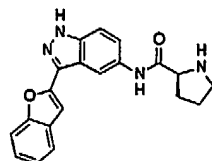
实施例I-99



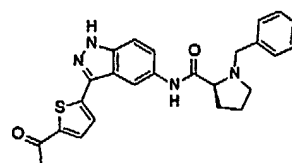
实施例I-100



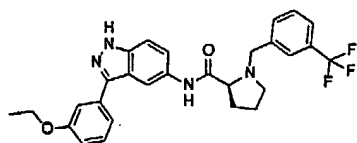
实施例I-101



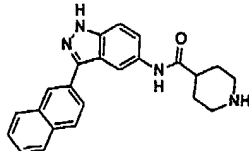
实施例I-102



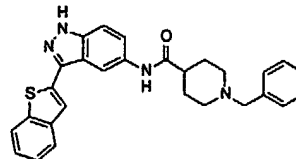
实施例I-103



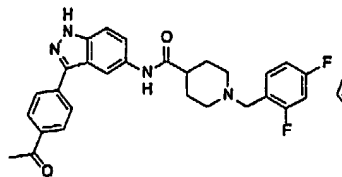
实施例I-104



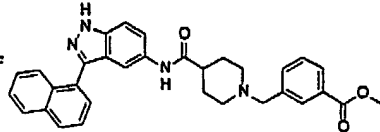
实施例I-105



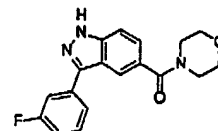
实施例I-106



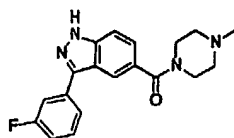
实施例I-107



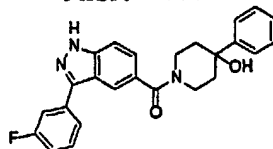
实施例I-108



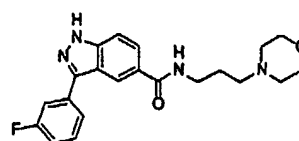
实施例I-109



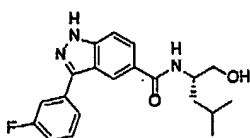
实施例I-110



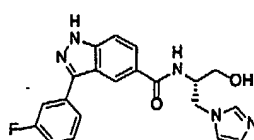
实施例I-111



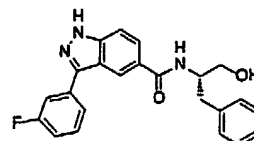
实施例I-112



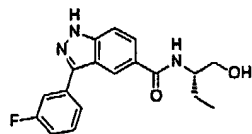
实施例I-113



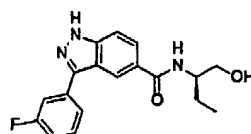
实施例I-114



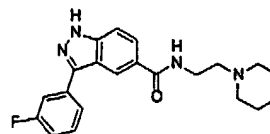
实施例I-115



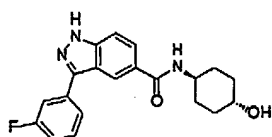
实施例I-116



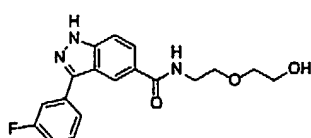
实施例I-117



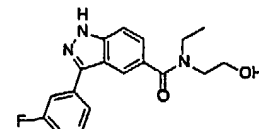
实施例I-118



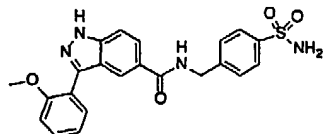
实施例I-119



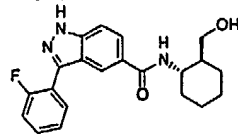
实施例I-120



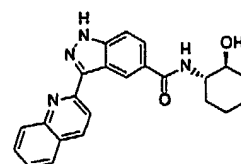
实施例I-121



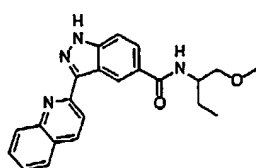
实施例I-122



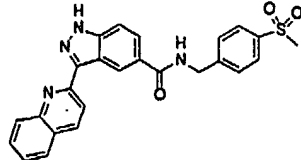
实施例I-123



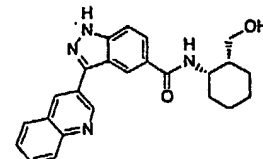
实施例I-124



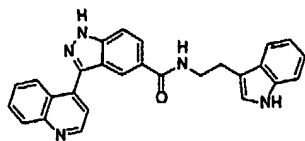
实施例I-125



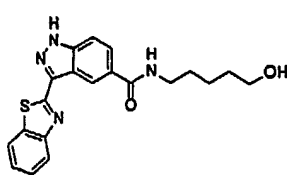
实施例I-126



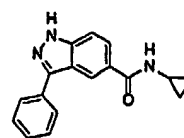
实施例I-127



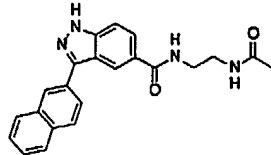
实施例I-128



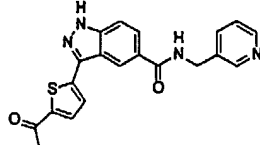
实施例I-129



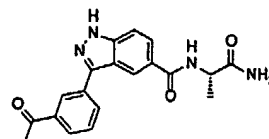
实施例I-130



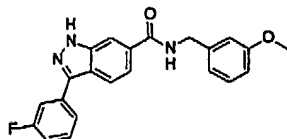
实施例I-131



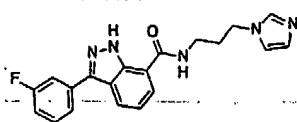
实施例I-132



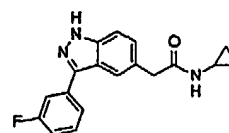
实施例I-133



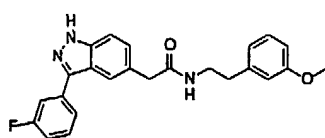
实施例I-134



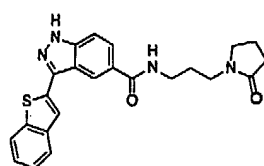
实施例I-135



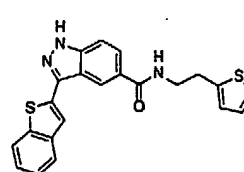
实施例I-136



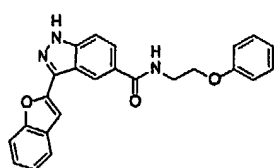
实施例I-137



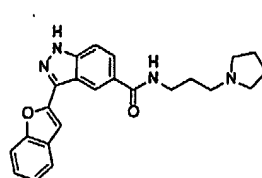
实施例I-138



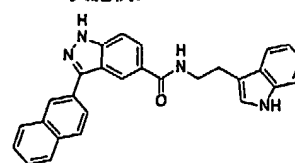
实施例I-139



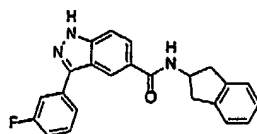
实施例I-140



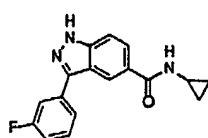
实施例I-141



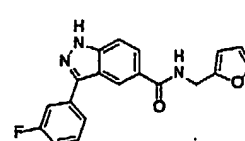
实施例I-142



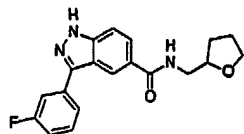
实施例I-143



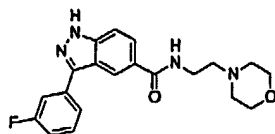
实施例I-144



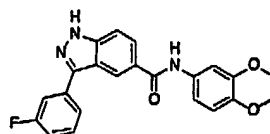
实施例I-145



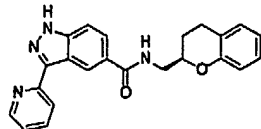
实施例I-146



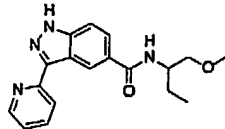
实施例I-147



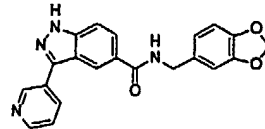
实施例I-148



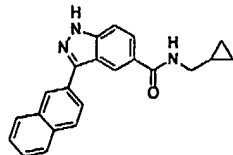
实施例I-149



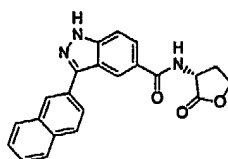
实施例I-150



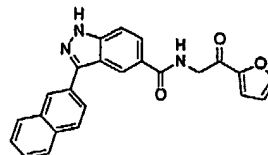
实施例I-151



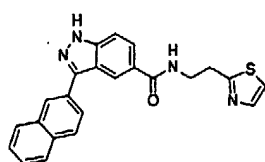
实施例I-152



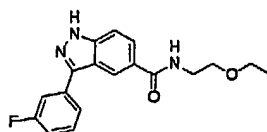
实施例I-153



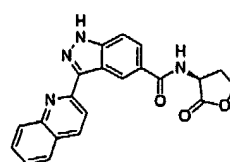
实施例I-154



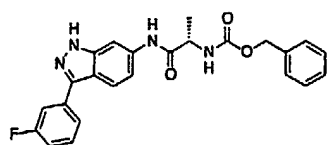
实施例I-155



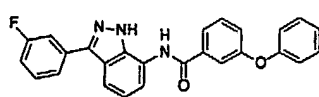
实施例I-156



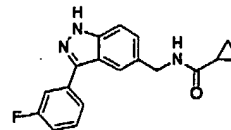
实施例I-157



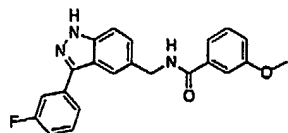
实施例I-158



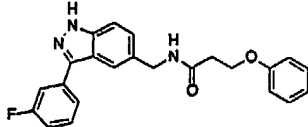
实施例I-159



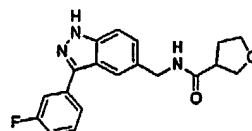
实施例I-160



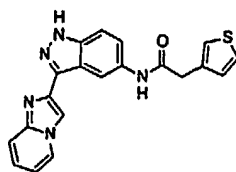
实施例I-161



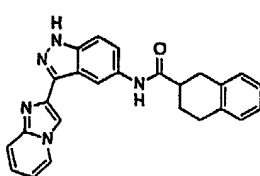
实施例I-162



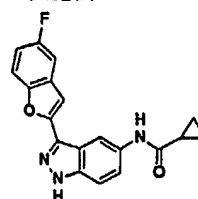
实施例I-163



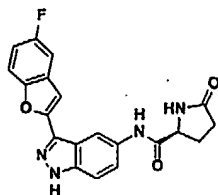
实施例I-164



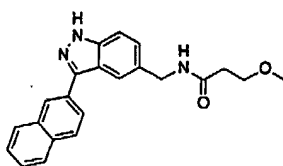
实施例I-165



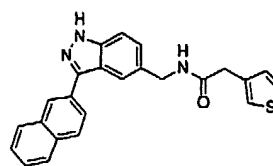
实施例I-166



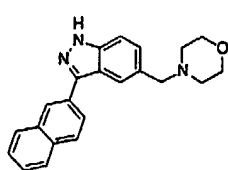
实施例I-167



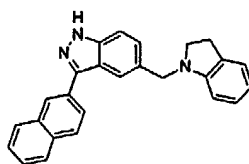
实施例I-168



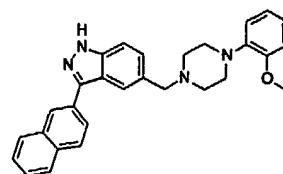
实施例I-169



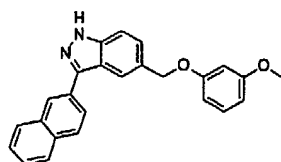
实施例I-170



实施例I-171



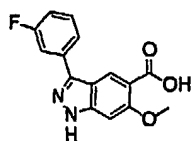
实施例I-172



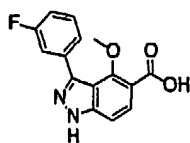
实施例I-173



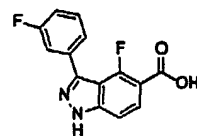
製造例II-1-e



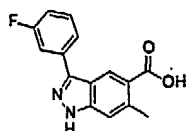
製造例II-2-d



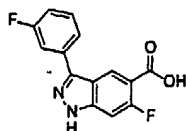
製造例II-3-d



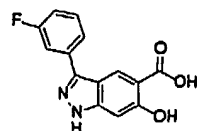
製造例II-4-d



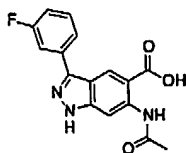
製造例II-5-f



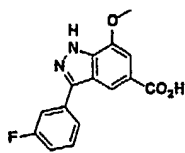
製造例II-6



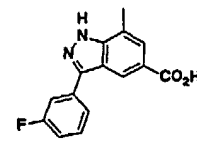
製造例II-7-f



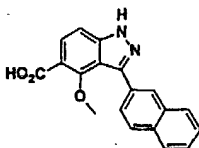
製造例II-8-d



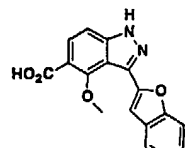
製造例II-9-e



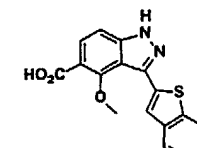
製造例II-10-d



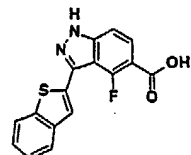
製造例II-11-e



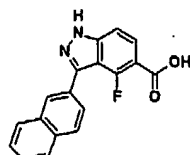
製造例II-12-d



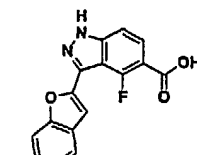
製造例II-13-g



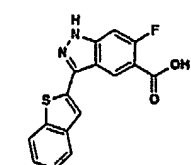
製造例II-14-b



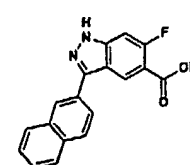
製造例II-15-b



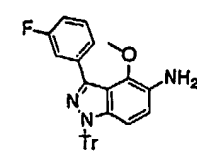
製造例II-16-d



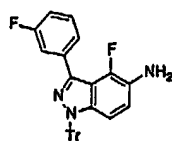
製造例II-17-d



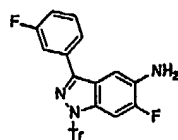
製造例II-18-b



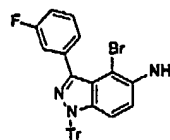
製造例II-19-c



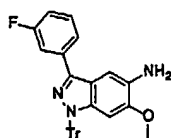
製造例II-20-c



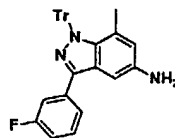
製造例II-21



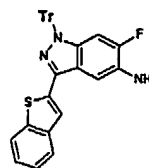
製造例II-22-c



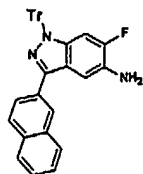
製造例II-23



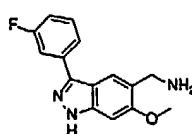
製造例II-24-c



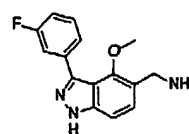
製造例II-25-c



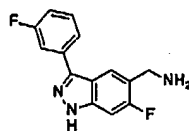
製造例II-26



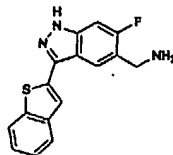
製造例II-27-c



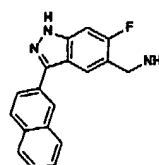
製造例II-28



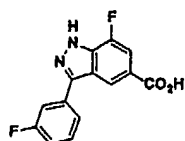
製造例II-29



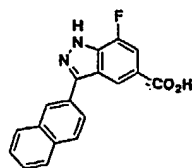
製造例II-30



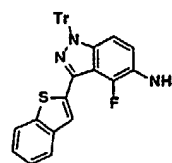
製造例II-31-e



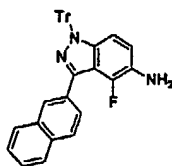
製造例II-32-d



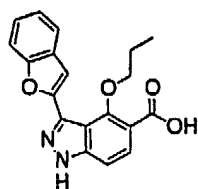
製造例II-33-c



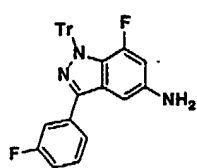
製造例II-34-c



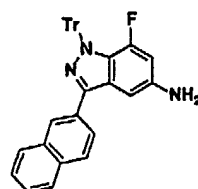
製造例II-35-e



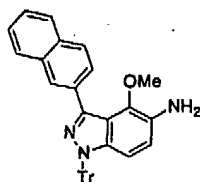
製造例II-36-b



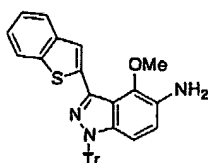
製造例II-37-b



製造例II-38-b



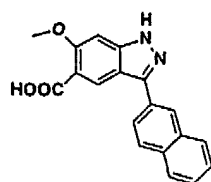
製造例II-39-b



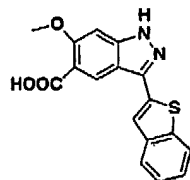
製造例II-40



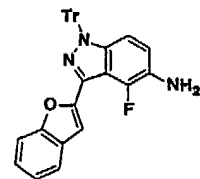
製造例II-41-g



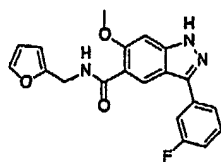
製造例II-42-b



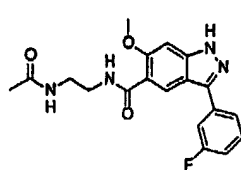
製造例II-43-c



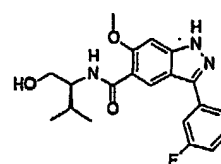
实施例II-1



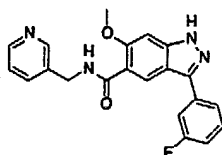
实施例II-2



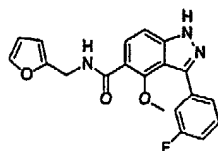
实施例II-3



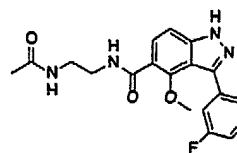
实施例II-4



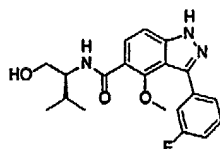
实施例II-5



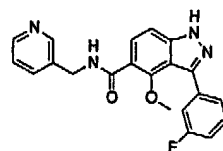
实施例II-6



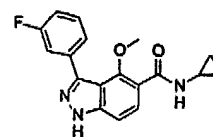
实施例II-7



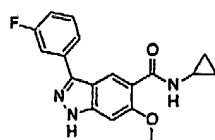
实施例II-8



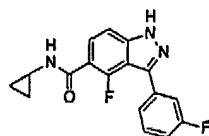
实施例II-9



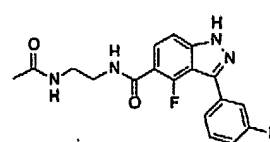
实施例II-10



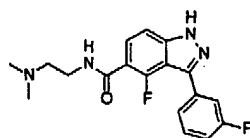
实施例II-11



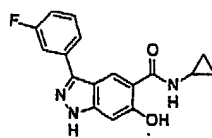
实施例II-12



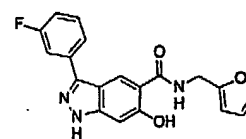
实施例II-13



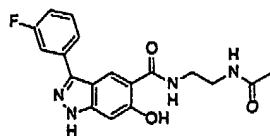
实施例II-14



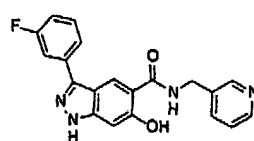
实施例II-15



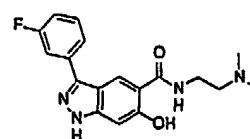
实施例II-16



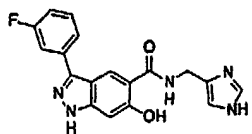
实施例II-17



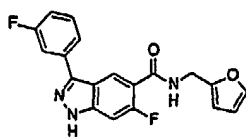
实施例II-18



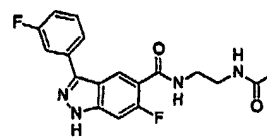
实施例II-19



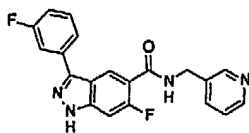
实施例II-20



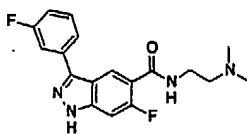
实施例II-21



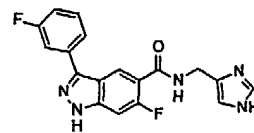
实施例II-22



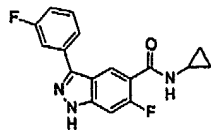
实施例II-23



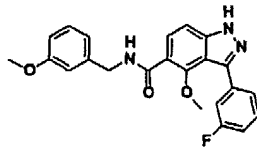
实施例II-24



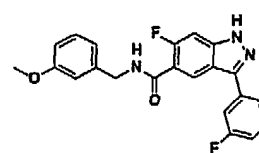
实施例II-25



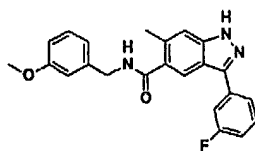
实施例II-26



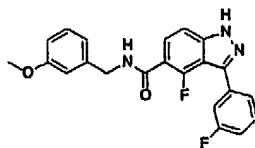
实施例II-27



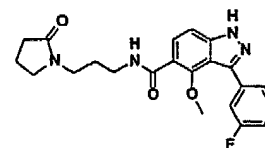
实施例II-28



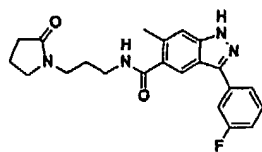
实施例II-29



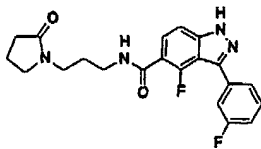
实施例II-30



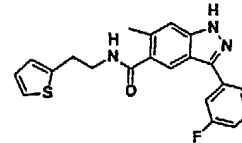
实施例II-31



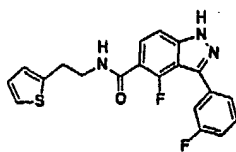
实施例II-32



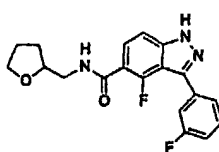
实施例II-33



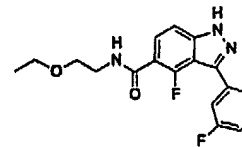
实施例II-34



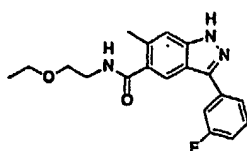
实施例II-35



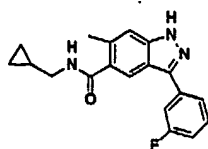
实施例II-36



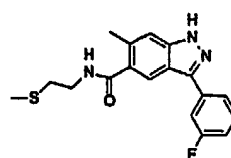
实施例II-37



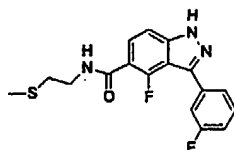
实施例II-38



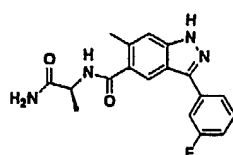
实施例II-39



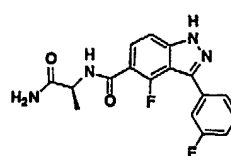
实施例II-40



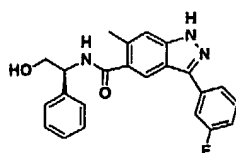
实施例II-41



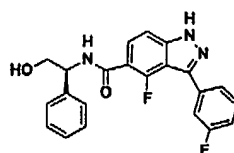
实施例II-42



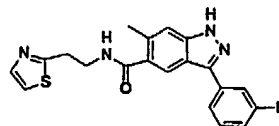
实施例II-43



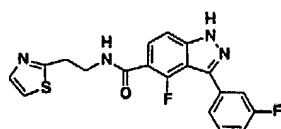
实施例II-44



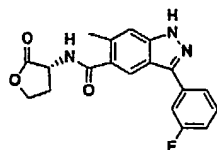
实施例II-45



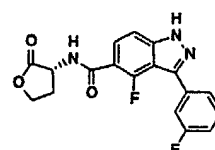
实施例II-46



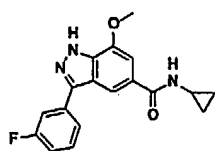
实施例II-47



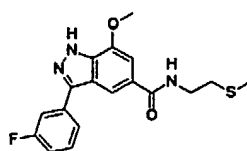
实施例II-48



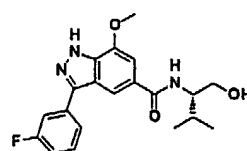
实施例II-49



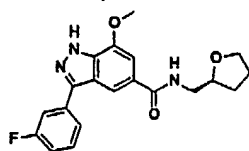
实施例II-50



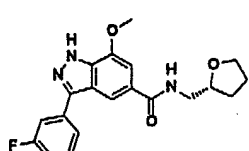
实施例II-51



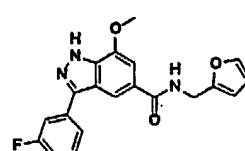
实施例II-52



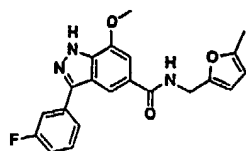
实施例II-53



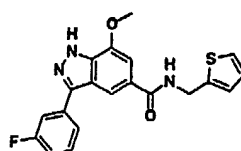
实施例II-54



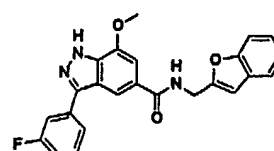
实施例II-55



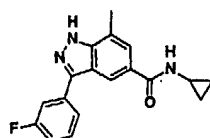
实施例II-56



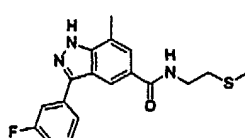
实施例II-57



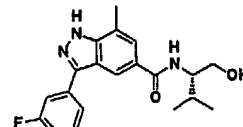
实施例II-58



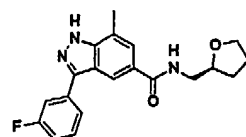
实施例II-59



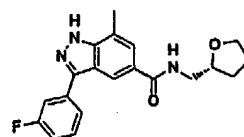
实施例II-60



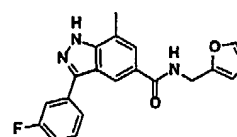
实施例II-61



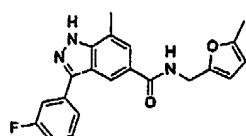
实施例II-62



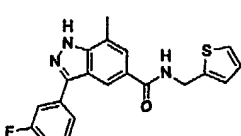
实施例II-63



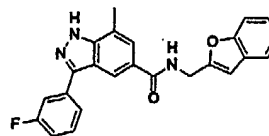
实施例II-64



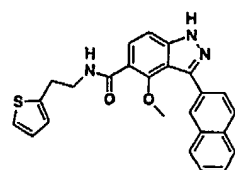
实施例II-65



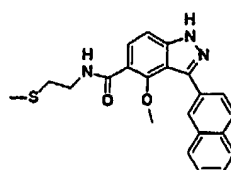
实施例II-66



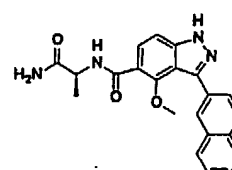
实施例II-67



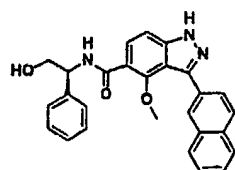
实施例II-68



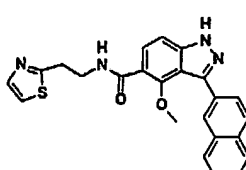
实施例II-69



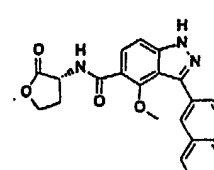
实施例II-70



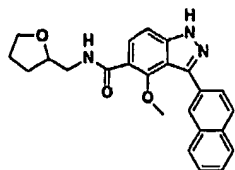
实施例II-71



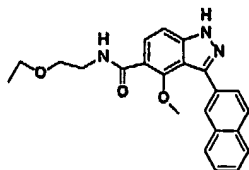
实施例II-72



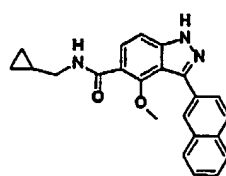
实施例II-73



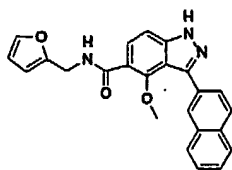
实施例II-74



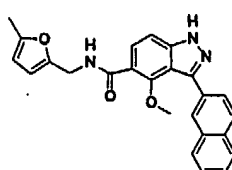
实施例II-75



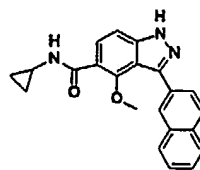
实施例II-76



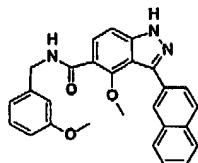
实施例II-77



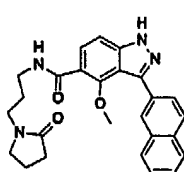
实施例II-78



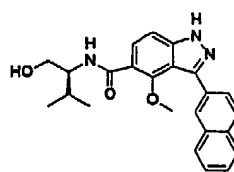
实施例II-79



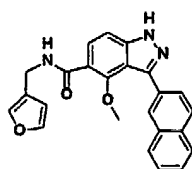
实施例II-80



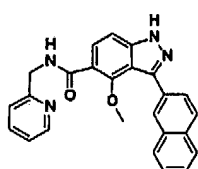
实施例II-81



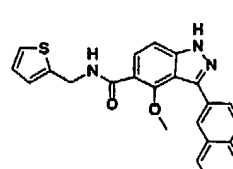
实施例II-82



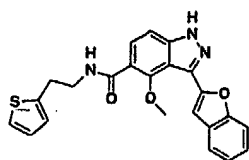
实施例II-83



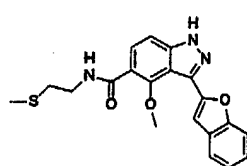
实施例II-84



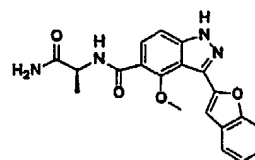
实施例II-85



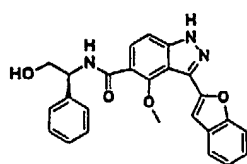
实施例II-86



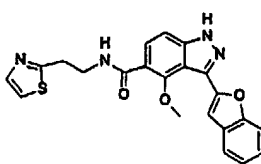
实施例II-87



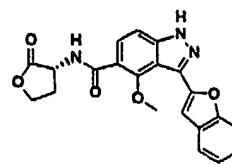
实施例II-88



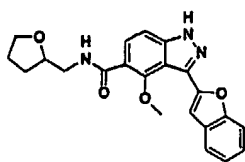
实施例II-89



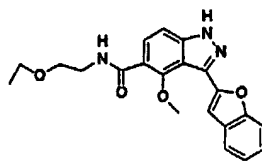
实施例II-90



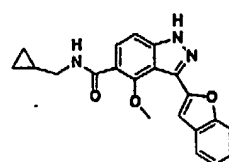
实施例II-91



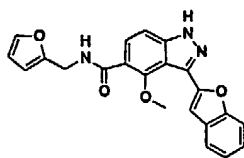
实施例II-92



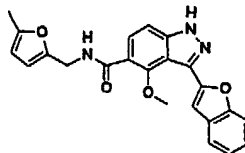
实施例II-93



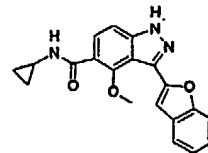
实施例II-94



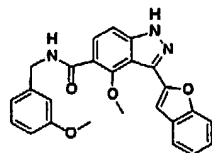
实施例II-95



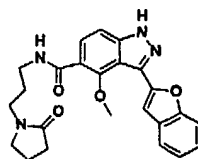
实施例II-96



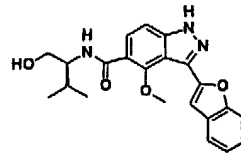
实施例II-97



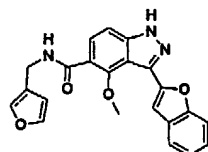
实施例II-98



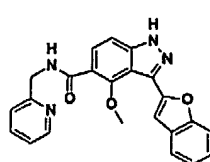
实施例II-99



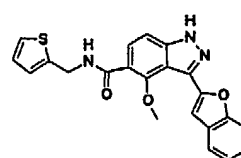
实施例II-100



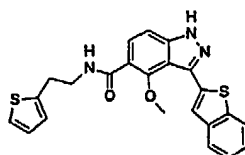
实施例II-101



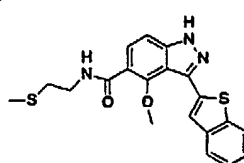
实施例II-102



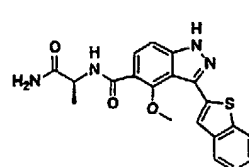
实施例II-103



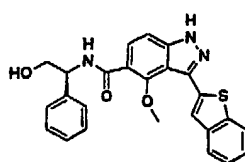
实施例II-104



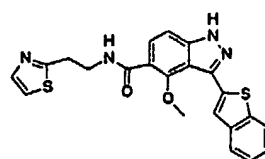
实施例II-105



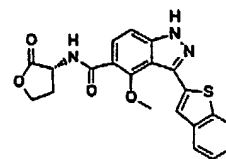
实施例II-106



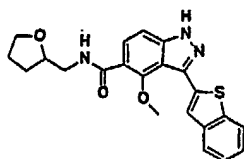
实施例II-107



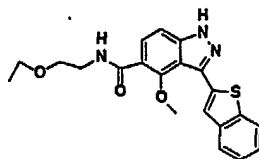
实施例II-108



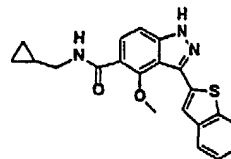
实施例II-109



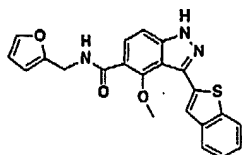
实施例II-110



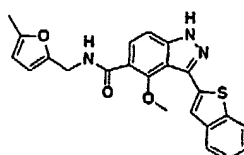
实施例II-111



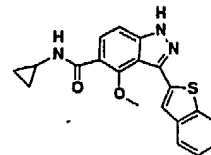
实施例II-112



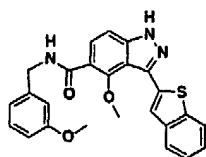
实施例II-113



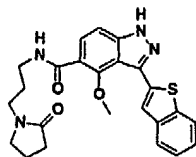
实施例II-114



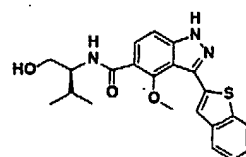
实施例II-115



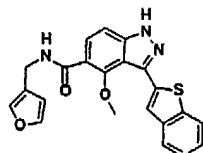
实施例II-116



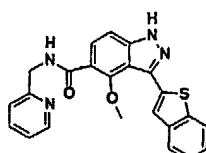
实施例II-117



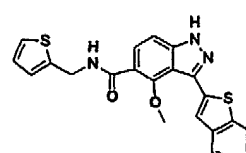
实施例II-118



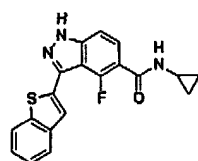
实施例II-119



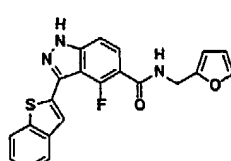
实施例II-120



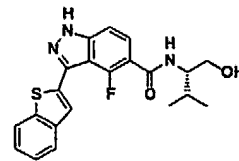
实施例II-121



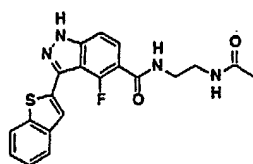
实施例II-122



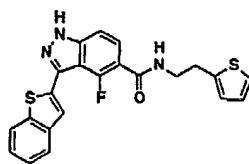
实施例II-123



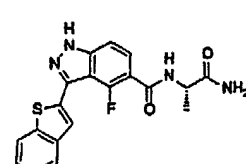
实施例II-124



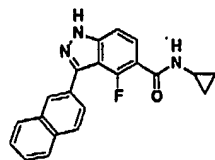
实施例II-125



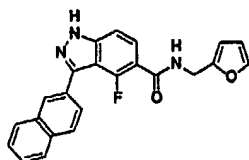
实施例II-126



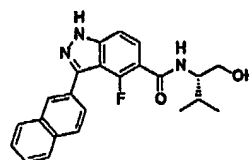
实施例II-127



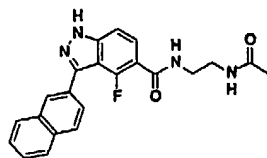
实施例II-128



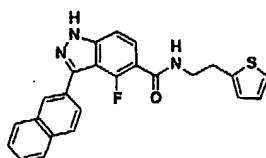
实施例II-129



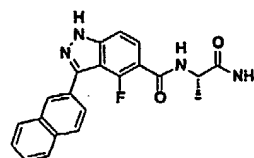
实施例II-130



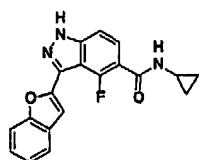
实施例II-131



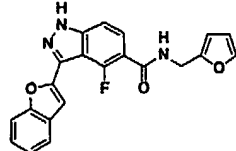
实施例II-132



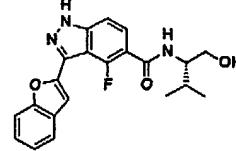
实施例II-133



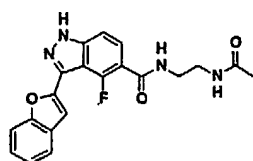
实施例II-134



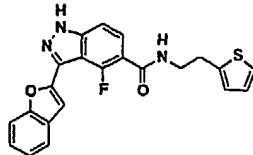
实施例II-135



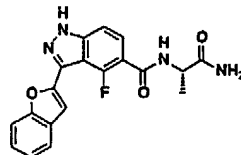
实施例II-136



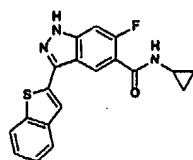
实施例II-137



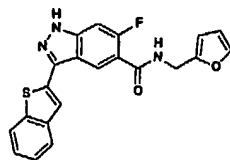
实施例II-138



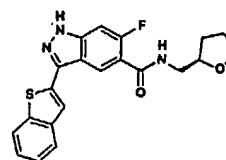
实施例II-139



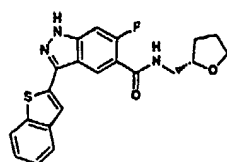
实施例II-140



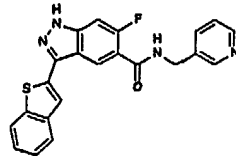
实施例II-141



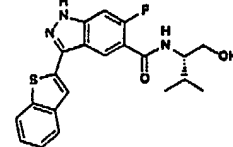
实施例II-142



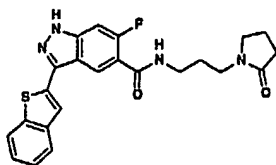
实施例II-143



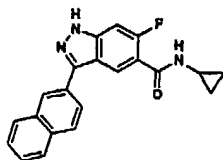
实施例II-144



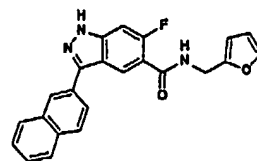
实施例II-145



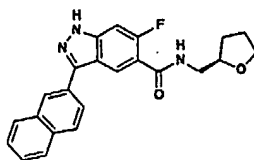
实施例II-146



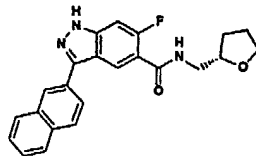
实施例II-147



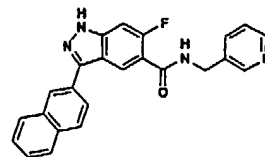
实施例II-148



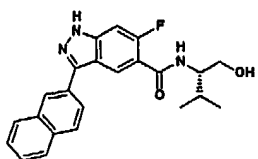
实施例II-149



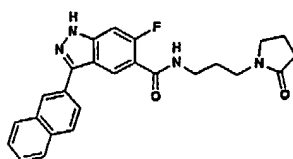
实施例II-150



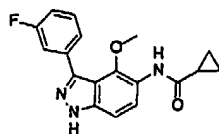
实施例II-151



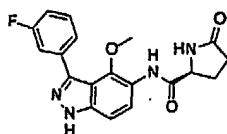
实施例II-152



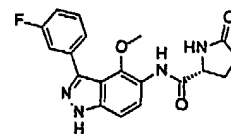
实施例II-153



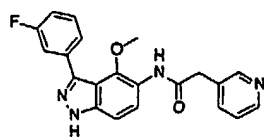
实施例II-154



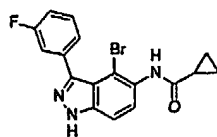
实施例II-155



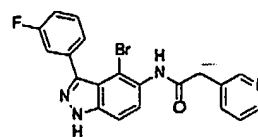
实施例II-156



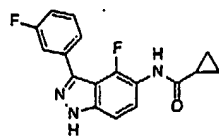
实施例II-157



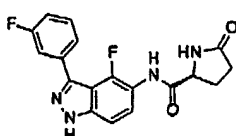
实施例II-158



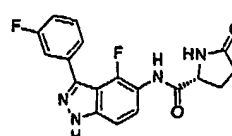
实施例II-159



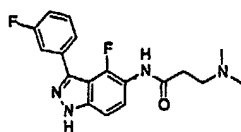
实施例II-160



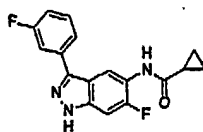
实施例II-161



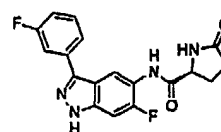
实施例II-162



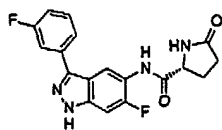
实施例II-163



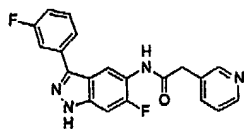
实施例II-164



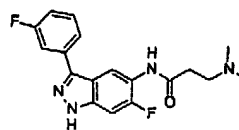
实施例II-165



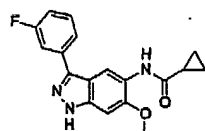
实施例II-166



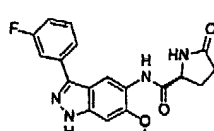
实施例II-167



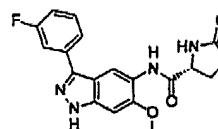
实施例II-168



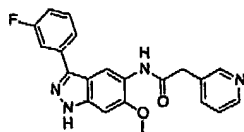
实施例II-169



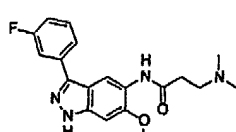
实施例II-170



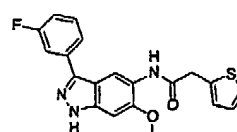
实施例II-171



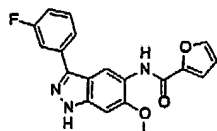
实施例II-172



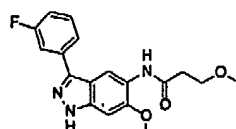
实施例II-173



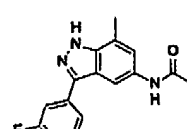
实施例II-174



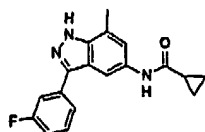
实施例II-175



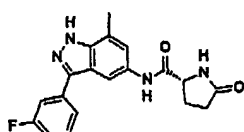
实施例II-176



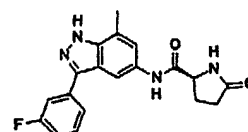
实施例II-177



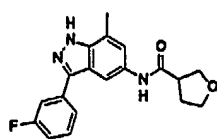
实施例II-178



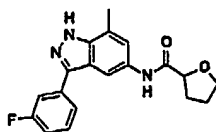
实施例II-179



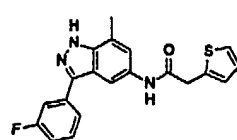
实施例II-180



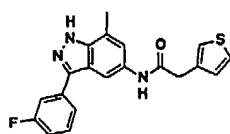
实施例II-181



实施例II-182



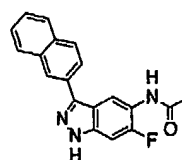
实施例II-183



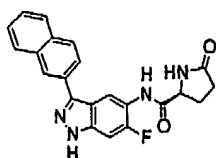
实施例II-184



实施例II-185



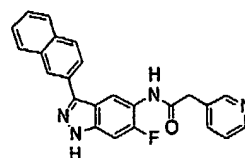
实施例II-186



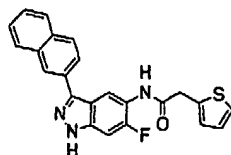
实施例II-187



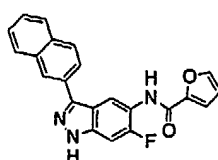
实施例II-188



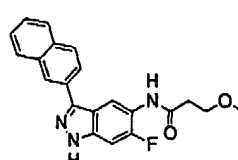
实施例II-189



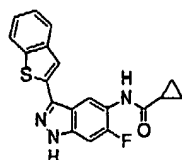
实施例II-190



实施例II-191



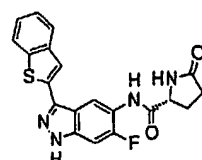
实施例II-192



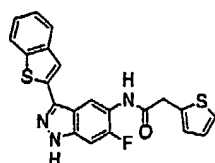
实施例II-193



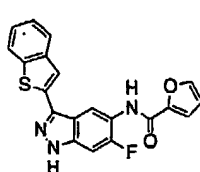
实施例II-194



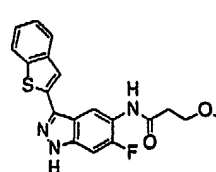
实施例II-195



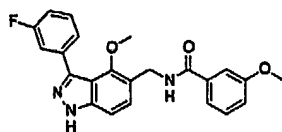
实施例II-196



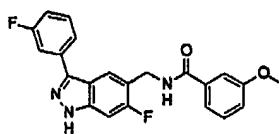
实施例II-197



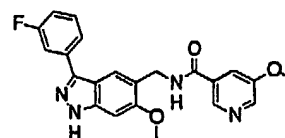
实施例II-198



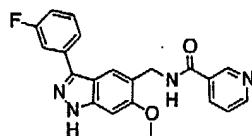
实施例II-199



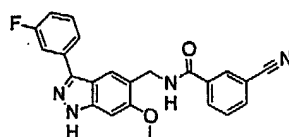
实施例II-200



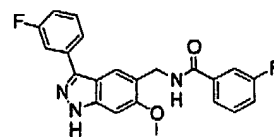
实施例II-201



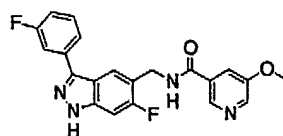
实施例II-202



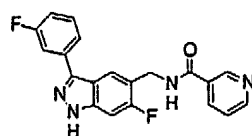
实施例II-203



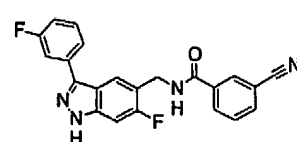
实施例II-204



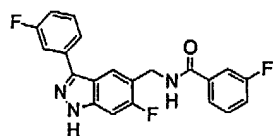
实施例II-205



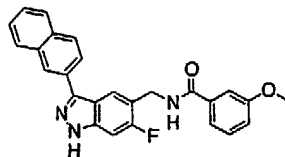
实施例II-206



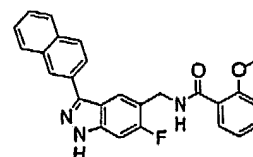
实施例II-207



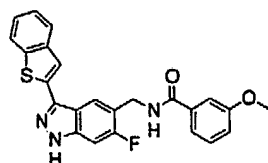
实施例II-208



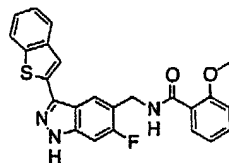
实施例II-209



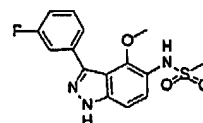
实施例II-210



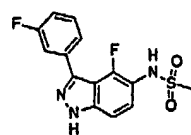
实施例II-211



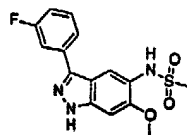
实施例II-212



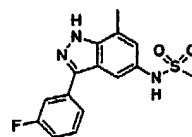
实施例II-213



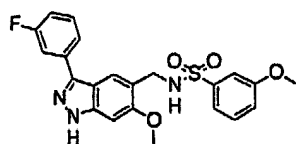
实施例II-214



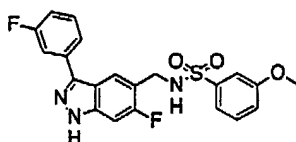
实施例II-215



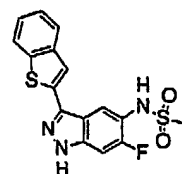
实施例II-216



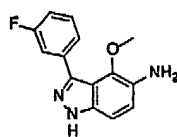
实施例II-217



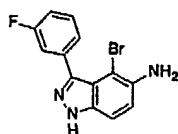
实施例II-218



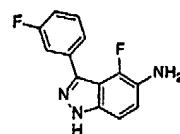
实施例II-219



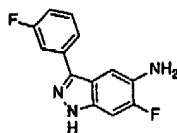
实施例II-220



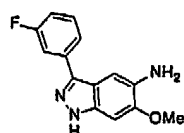
实施例II-221



实施例II-222



实施例II-223



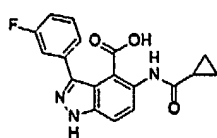
实施例II-224



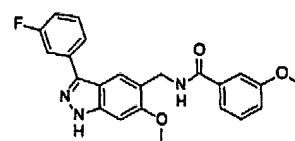
实施例II-225



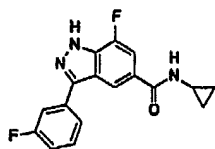
实施例II-226-c



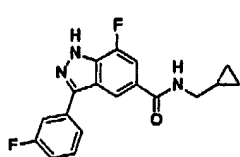
实施例II-227



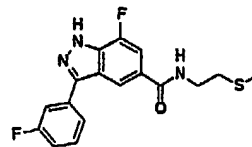
实施例II-228



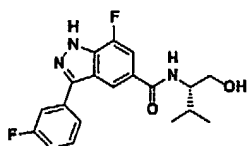
实施例II-229



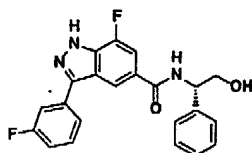
实施例II-230



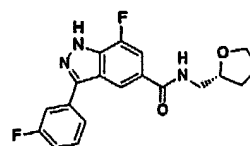
实施例II-231



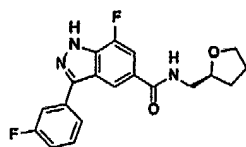
实施例II-232



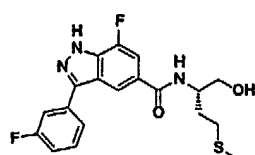
实施例II-233



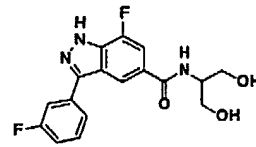
实施例II-234



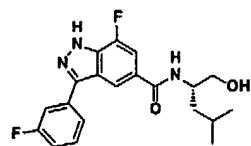
实施例II-235



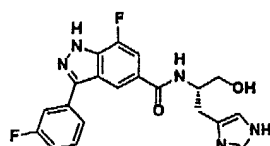
实施例II-236



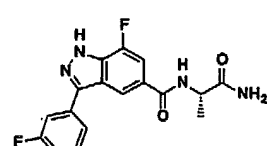
实施例II-237



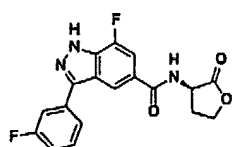
实施例II-238



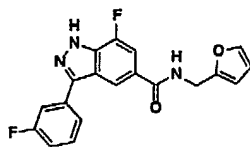
实施例II-239



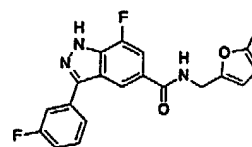
实施例II-240



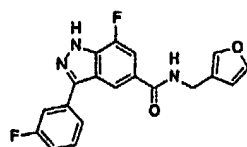
实施例II-241



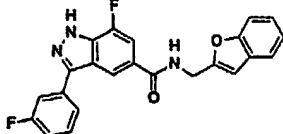
实施例II-242



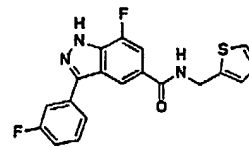
实施例II-243



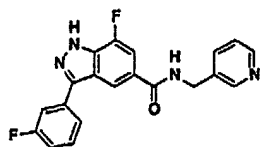
实施例II-244



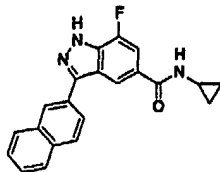
实施例II-245



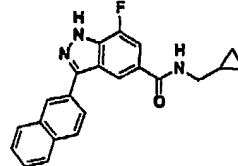
实施例II-246



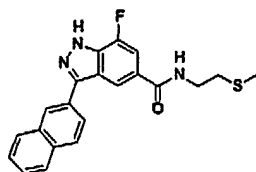
实施例II-247



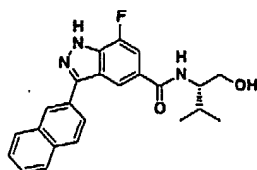
实施例II-248



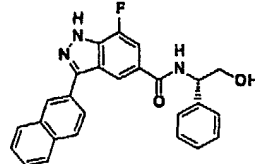
实施例II-249



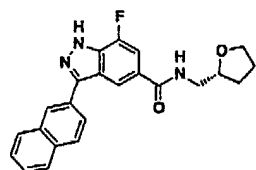
实施例II-250



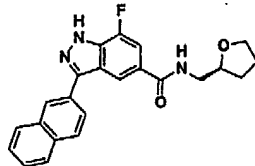
实施例II-251



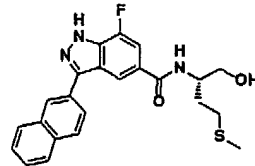
实施例II-252



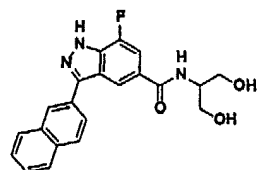
实施例II-253



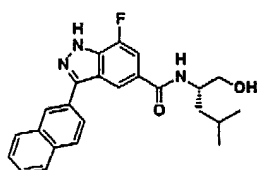
实施例II-254



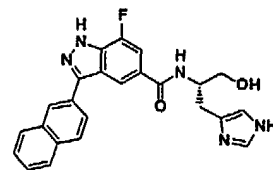
实施例II-255



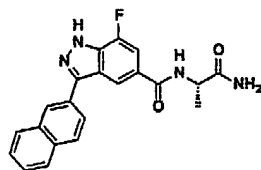
实施例II-256



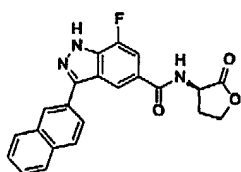
实施例II-257



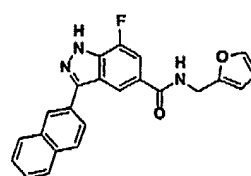
实施例II-258



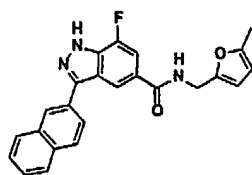
实施例II-259



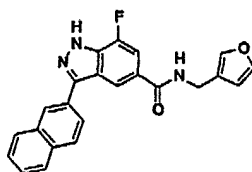
实施例II-260



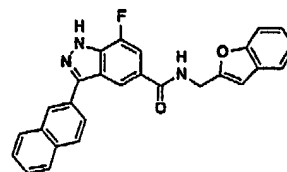
实施例II-261



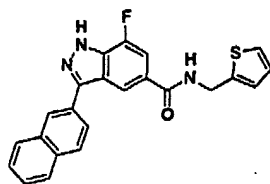
实施例II-262



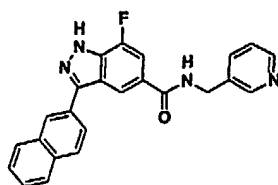
实施例II-263



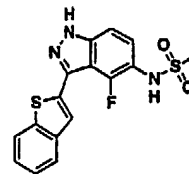
实施例II-264



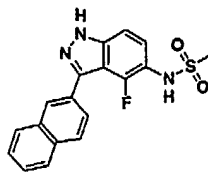
实施例II-265



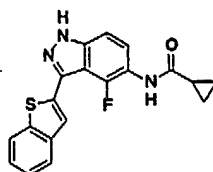
实施例II-266



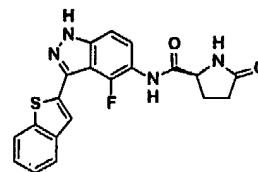
实施例II-267



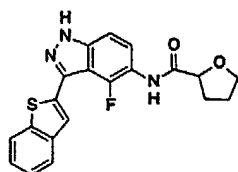
实施例II-268



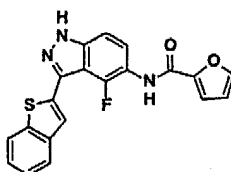
实施例II-269



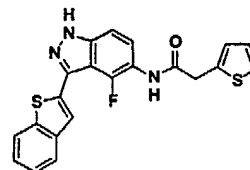
实施例II-270



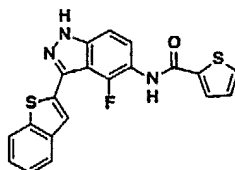
实施例II-271



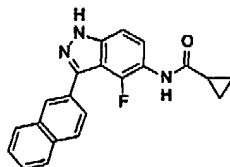
实施例II-272



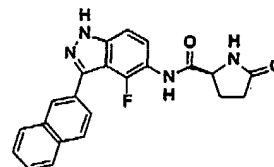
实施例II-273



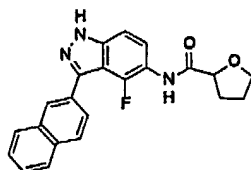
实施例II-274



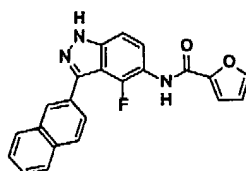
实施例II-275



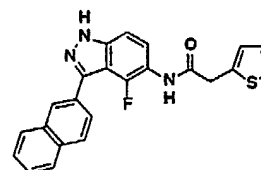
实施例II-276



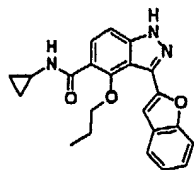
实施例II-277



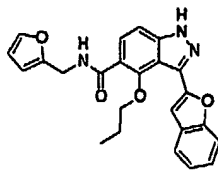
实施例II-278



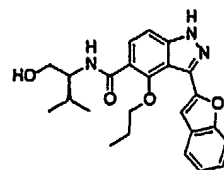
实施例II-279



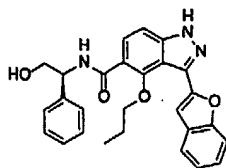
实施例II-280



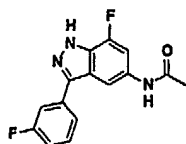
实施例II-281



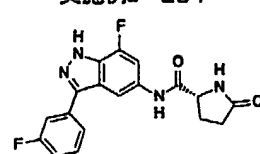
实施例II-282



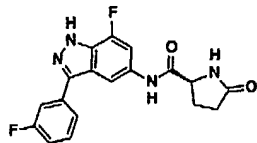
实施例II-283



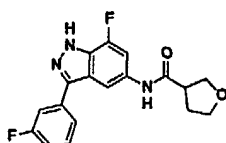
实施例II-284



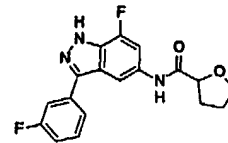
实施例II-285



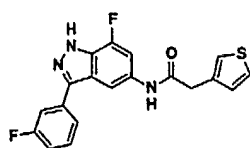
实施例II-286



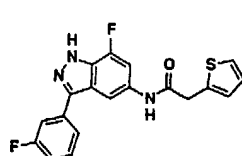
实施例II-287



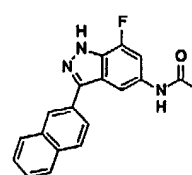
实施例II-288



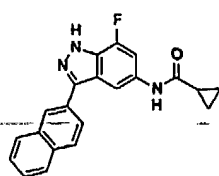
实施例II-289



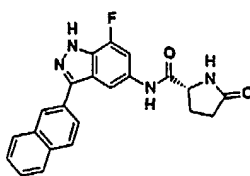
实施例II-290



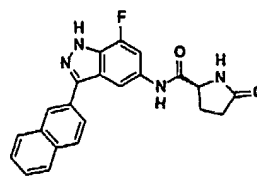
实施例II-291



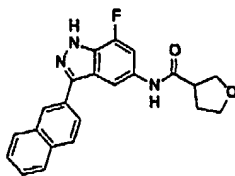
实施例II-292



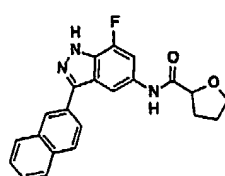
实施例II-293



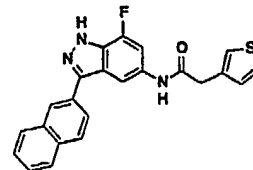
实施例II-294



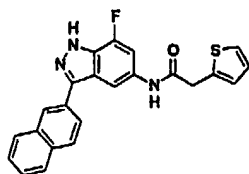
实施例II-295



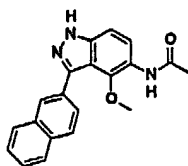
实施例II-296



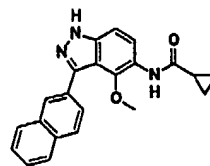
实施例II-297



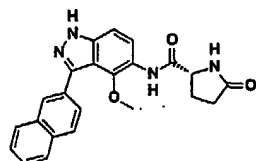
实施例II-298



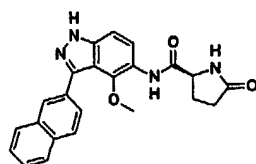
实施例II-299



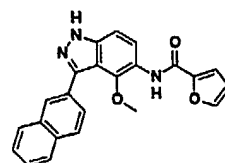
实施例II-300



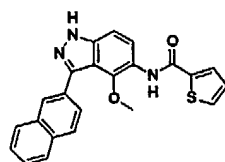
实施例II-301



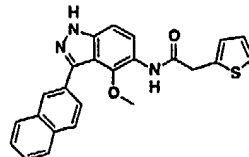
实施例II-302



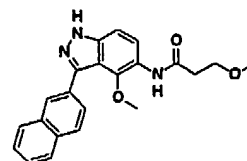
实施例II-303



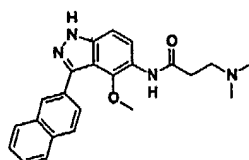
实施例II-304



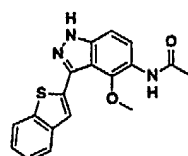
实施例II-305



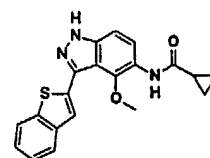
实施例II-306



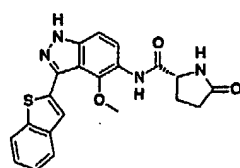
实施例II-307



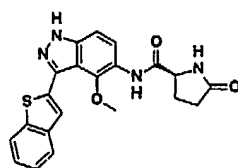
实施例II-308



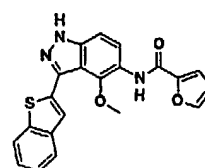
实施例II-309



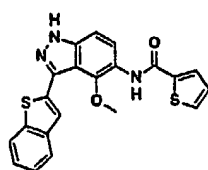
实施例II-310



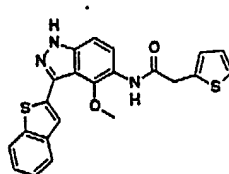
实施例II-311



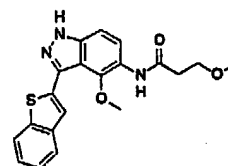
实施例II-312



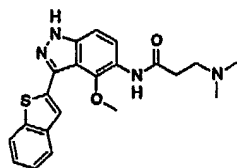
实施例II-313



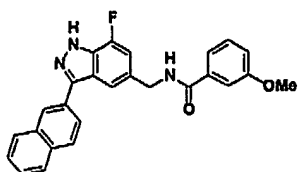
实施例II-314



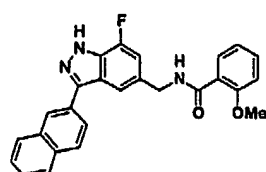
实施例II-315



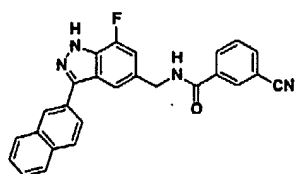
实施例II-316



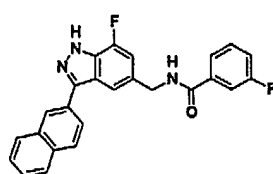
实施例II-317



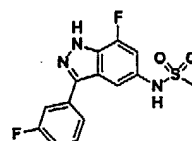
实施例II-318



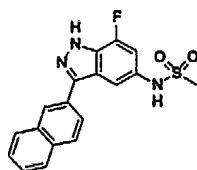
实施例II-319



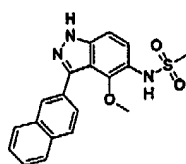
实施例II-320



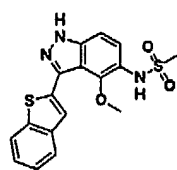
实施例II-321



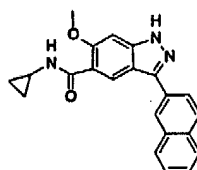
实施例II-322



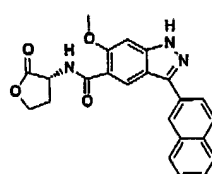
实施例II-323



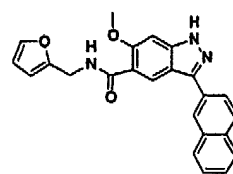
实施例II-324



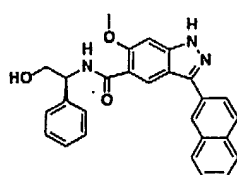
实施例II-325



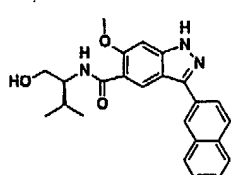
实施例II-326



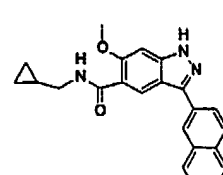
实施例II-327



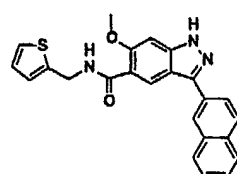
实施例II-328



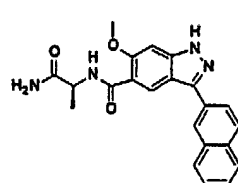
实施例II-329



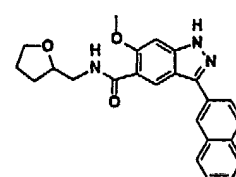
实施例II-330



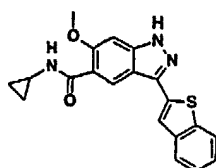
实施例II-331



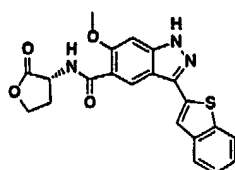
实施例II-332



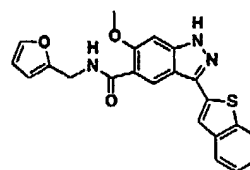
实施例II-333



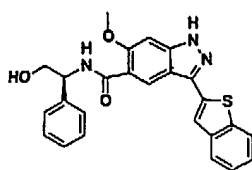
实施例II-334



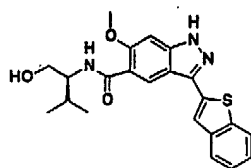
实施例II-335



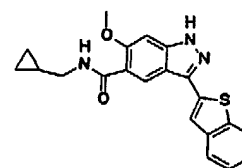
实施例II-336



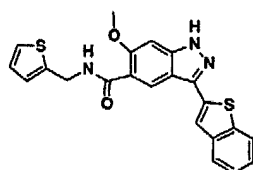
实施例II-337



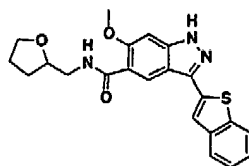
实施例II-338



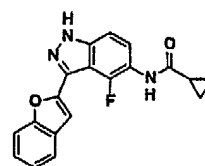
实施例II-339



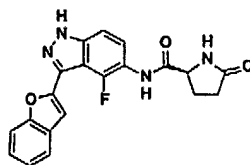
实施例II-340



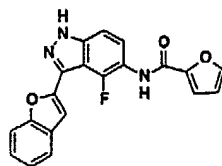
实施例II-341



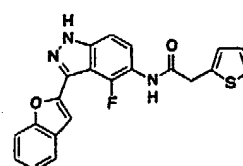
实施例II-342



实施例II-343

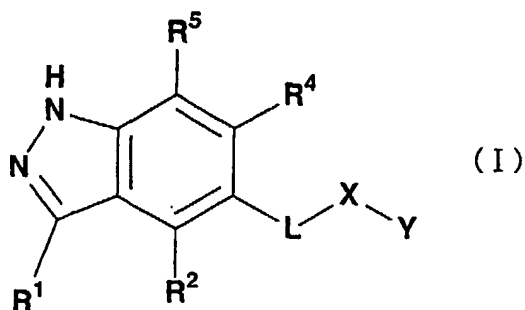


实施例II-344



請求の範囲

1. 一般式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、 R^1 は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味する；

R^2 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、 $-CO-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2b}CO-R^{2a}$ または $-NR^{2a}R^{2b}$ を意味する（前記式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）；

L は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基を意味する；

X は単結合、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-V^2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-V^2-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-V^2-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-V^2-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^6$ （前記式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置

置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、 V^2 は単結合または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、 m は0、1または2を意味する。)で表わされる基を意味する；

Y は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基、アミノ基または $-W-R^{15}$ (式中、 W は、 $-CO-$ または $-SO_2-$ を意味し、 R^{15} は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基またはアミノ基を意味する。

2. R^2 、 R^4 および R^5 がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. R^5 が水素原子である請求項1または2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4. R^4 が水素原子である請求項1～3いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. R^2 が水素原子である請求項1～4いずれか1項記載の化合物もしくはその

塩またはそれらの水和物。

6. R^2 、 R^4 および R^5 のうち少なくとも1つは水素原子ではない請求項1～5いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. Lが単結合またはメチレン基である請求項1～6いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. Lが単結合である請求項1～6いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. R^1 が C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基であり、かつ、 R^1 が下記置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～8いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群a> (1) 下記<置換基群b>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよい(a) C_{1-6} アルキル基、(b) C_{1-6} アルコキシ基、(c) C_{1-7} アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C_{3-8} シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシ基からなる群；

<置換基群b> C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシ基からなる群。

10. R^1 がフェニル基、ナフチル基、または5～10芳香族複素環式基であり、かつ、 R^1 が請求項9記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～8いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11. R^1 がフェニル基、2-ナフチル基、ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、 R^1 が請求項9記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～8いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12. R^1 が2-ナフチル基、2-ベンゾフリル基または2-ベンゾチエニル基

であり、かつ、 R^1 が請求項9記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてよい基である請求項1～8いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13. 置換基群aが(1)ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてよい C_{1-6} アルキル基、(2)ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてよい C_{1-6} アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基および(5)シアノ基からなる群である請求項9～12いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14. 置換基群aがハロゲン原子である請求項9～12いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15. Xが $-CO-NR^8-V^2-$ 、 $-NR^8-CO-V^2-$ または $-NR^8-SO_2-V^2-$ (式中、 R^8 および V^2 は請求項1記載の R^8 および V^2 と同意義を意味する。)で表わされる基である請求項1～14いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16. R^8 が水素原子である請求項15記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

17. Xが $-CO-NH-(CH_2)_t-$ (式中、 t は0または1を意味する。)で表わされる基である請求項1～14いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18. Xが $-NH-CO-(CH_2)_t-$ (式中、 t は0または1を意味する。)で表わされる基である請求項1～14いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

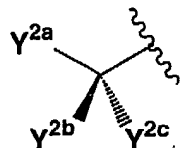
19. Yが C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、5～14員非芳香族複素環式基または5～14員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが下記置換基群a2から選ばれる1～3個の基で置換されていてよい基である請求項1～18いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群 a 2> (1) 下記<置換基群 b 2>から選ばれる 1~3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C_{1-6} アルキル基、(b) C_{2-6} アルケニル基、(c) C_{2-6} アルキニル基、(d) C_{1-6} アルコキシ基、(e) C_{2-7} アシル基、(f) アミド基、(g) アミノ基、(h) C_{3-8} シクロアルキル基、(i) C_{3-8} シクロアルケニル基、(j) C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、(k) 5~14員芳香族複素環式基、(l) C_{6-14} アリロキシ基および(m) 5~14員非芳香族複素環式基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシ基からなる群；

<置換基群 b 2> C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシ基からなる群。

20. Yが C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、5または6員非芳香族複素環式基または5または6員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが請求項19記載の置換基群 a 2から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよい基である請求項1~18いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21. Yがフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロフラン-1-イル基、テトラヒドロチオフェン-1-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-1-イル基または式



(式中、 Y^{2a} は、 $-CONH_2$ または $-CH_2OH$ で表わされる基を意味し、 Y^{2b} および Y^{2c} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基であり、かつ、Yが、請求項19記載の置換基群 a 2から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよい基である請求項1~18いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22. Yがフリル基またはチエニル基であり、かつ、Yが請求項19記載の置換

基群 a 2 から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1～18 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23. 置換基群 a 2 が (1) 下記<置換基群 b 2>から選ばれる 1～3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C_{1-6} アルキル基、(b) C_{1-6} アルコキシ基、(c) C_{1-7} アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C_{3-8} シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシル基からなる群であり、<置換基群 b 2>が C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群である請求項 19～22 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 置換基群 a 2 が (1) C_{1-6} アルコキシ基、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基からなる群である請求項 19～22 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物および薬理学的許容される担体からなる医薬組成物。

26. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 (JNK) の阻害剤。

27. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 1 (JNK1)、c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 2 (JNK2) および/または c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 3 (JNK3) の阻害剤。

28. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる免疫性疾患または炎症性疾患の治療剤または予防剤。

29. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経変性疾患の治療剤または予防剤。

30. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤。

31. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療または予防のための使用。

32. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途。

33. 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である請求項32に記載した用途。

34. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、c-Junアミノ末端リン酸化酵素3（JNK3）阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患を治療・予防する方法。

35. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患を治療または予防する方法。

36. 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である請求項35に記載した方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D231/56, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/04, 405/12, 405/14, 409/04, 409/06, 409/12, 409/14, 417/12, A61K31/416, 31/4178, 31/427, 31/428, 31/4439,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D231/00-231/56, 401/00-401/14, 403/00-403/14, 405/00-405/14, 409/00-409/14, 417/00-417/14, A61K31/416-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), JMEDICINE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 475352 A (Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc.),	1-11, 13, 14, 19, 23-28, 32
Y	18 March, 1992 (18.03.92), Claims; examples; page 3	12, 15-18, 20-22, 29, 30, 33
	& US 5051430 A & JP 4-247079 A & AU 9183716 A & HU 59126 T & NO 9103543 A & CA 2050875 A & FI 9104219 A & ZA 9107141 A & PT 98911 A & CS 9102776 A2 & AU 640590 B & NZ 239692 A & EP 475352 B1 & DE 69110219 E & ES 2074618 T3 & IL 99434 A & CZ 280883 B6 & IE 67442 B & JP 3-42915 B2 & KR 203236 B1	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 June, 2002 (21.06.02)

Date of mailing of the international search report
09 July, 2002 (09.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03735

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 97/23480 A1 (The Dupont Merck Pharmaceutical Co.), 03 July, 1997 (03.07.97), Claims; table 4; summary of the invention & JP 2000-501105 A & AU 9713456 A & US 5760028 A & ZA 9610873 A & EP 939757 A1	1-28, 32 29, 30, 33
X	WO 99/23077 A1 (Pfizer Products Inc.), 14 May, 1999 (14.05.99), Claims; page 6, line 10 to page 12, line 35 & EP 1028946 A1 & AU 9894552 A & ZA 9810041 A & NO 2000002129 A & BR 9813926 A & CN 1284948 A & HU 2000004150 A2 & CZ 2000001621 A3 & SK 2000000625 A3 & JP 2001-521926 A & US 6329412 B1 & NZ 503918 A & MX 2000004397 A1	1-30, 32, 33
X Y	JP 6-206872 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 26 July, 1994 (26.07.94), Claims; Par. Nos. [0071] to [0073] (Family: none)	1-11, 13, 14, 19, 23-28, 32 12, 15-18, 20-22, 29, 30, 33
X Y	WO 00/21959 A1 (Janssen Pharmaceutica N. V.), 20 April, 2000 (20.04.00), Claims; page 87; example B47; page 33, line 5 to page 34, line 9 & AU 2000010393 A & EP 1119568 A1	1-11, 13, 14, 19, 23-30, 32, 33 12, 15-18, 20-22, 29
X Y	EP 328200 A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 16 August, 1989 (16.08.89), Claims; examples; page 3 & JP 1-268687 A & AU 8929860 A & NO 8900594 A & FI 8900657 A & PT 89613 A & DK 8900616 A & ZA 8900921 A & US 4952587 A & US 5041456 A & EP 328200 B1 & DE 68911162 E & ES 2061928 T3 & CA 1337199 C & JP 2505875 B2	1-20, 23-27, 29, 30, 32, 33 21, 22, 28
X Y	JP 1-180878 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 18 July, 1989 (18.07.89), Claims; examples; page 4, lower left column to lower right column (Family: none)	1-11, 13, 14, 19, 23-28, 32 12, 15-18, 20-22, 29, 30, 33
X Y	JP 2000-198734 A (Pfizer Inc.), 18 July, 2000 (18.07.00), Claims; Par. Nos. [0038] to [0041] & EP 1040829 A2	1-25 26-30, 32, 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03735

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	PATEL, M. et al., Unsymmetrical Cyclic Ureas as HIV-1 Protease Inhibitors: Novel Biaryl Indazoles as P2/P2' Substituents. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, pages 3217 to 3220; full text	1-4, 7-11, 13, 14, 19, 23-25 5, 6, 12, 15-18, 20-22, 26-30, 32, 33
X	WO 97/03069 A1 (Glaxo Group Ltd.), 30 January, 1997 (30.01.97), Page 36, lines 16 to 22 & JP 11-508906 A & EP 843671 A1 & AU 9666139 A & ZA 9605935 A	1, 3, 5-11, 13, 14
X	WO 89/10924 A (National Research Development Corp.), 16 November, 1989 (16.11.89), Page 4, lower left column; example & JP 3-504242 A	1-5, 7-11, 13, 14
X	EP 23633 A1 (Chugai Seiyaku, Kabushiki Kaisha), Examples & JP 56-15287 A & DK 8003040 A & ZA 8004095 A & HU 20971 T & EP 23633 B & DE 3061152 G & CA 1151176 A & US 4409234 A & SU 991950 A	1-11, 19, 23, 24
X	JP 52-122366 A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 14 October, 1977 (14.10.77), Examples (Family: none)	1-5, 7-11, 19, 23, 24
X	JP 51-125281 A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 01 November, 1976 (01.11.76), Examples (Family: none)	1-5, 7-11, 19, 23, 24
X	DE 1266763 B2 (Horner, L.), 25 April, 1968 (25.04.68), Examples (Family: none)	1-11, 19, 23, 24
X	Jones, Jr., W. D., et al., The Reaction of 4-Alkyl-3-thiosemicarbazides with β -Haloketones. J. Heterocyclic Chem., 1983, 20, pages 1359 to 1361; compound 16	1-5, 7-11
X	Hiroshi KAWAKUBO et al., "3-Aminoindazole Yudotai no Kouensho, Chintsu oyobi Genetsu Sayo", Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 1987, 107(1), pages 28 to 36; compound 8	1-5, 7-10
X	KAWAKUBO, H., et al., Studies on 3-Aminoindazoles. I. Synthesis of 1- or 3-(Substituted 3-Amino) Indazoles. Chem. Pharm. Bull., 1987, 35(6), pages 2292 to 2299; compound 9	1-5, 7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03735

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAVA, M. P., et al., A Novel Pschorr Reaction in the Papaverine Series. J. Org. Chem., 1973, 38(13), pages 2394 to 2397; compound 7	1-3, 5-10
X	BOEHM, H-J., et al., A Novel Inhibitors of DNA Gyrase: 3D Structure Based Biased Needle Screening, Hit Validation by Biophysical Methods, and 3D Guided Optimization. A Promising Alternative to Random Screening. J. Med. Chem., 2000, 43, pages 2664 to 2674; Fig. 6; table 3	1-5, 7-11
X	Yasuo FUJIMURA et al., "2, 3-Dihydro-1H-Pyrazolo [1,2-a]indazolium Yudotai no Gosei to Yakuri Kassei ni Tsuite", Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 1986, 106(11), pages 1002 to 1007; chart 2	1-11, 19, 23, 24
X	Yasuo FUJIMURA et al., "3-Phenylindazole Yudotai no Gosei to Yakuri Kassei ni Tsuite", Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 1986, 106(11), pages 995 to 1001, chart 2	1-4, 7-11, 19, 23, 24
P,X	WO 01/53268 A2 (Agouron Pharmaceuticals, Inc.), 26 July, 2001 (26.07.01), Full text & AU 2001029539 A	1-5, 7-14, 19-30, 32, 33
P,X	WO 01/57024 A1 (University College London), 09 August, 2001 (09.08.01), Claims; examples; page 35, line 20 to page 39, line 21 & AU 2001032002 A	1-30, 32, 33
P,X	WO 01/64674 A1 (Janssen Pharmaceutica N. V.), 07 September, 2001 (07.09.01), Full text & AU 2001037401 A	1-10, 13, 14, 19, 23-30, 32, 33
P,X	WO 02/10137 A2 (Signal Pharmaceuticals, Inc.), 07 February, 2002 (07.02.02), Full text & AU 2001079089 A	1-30, 32, 33
A	WO 00/75118 A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 14 December, 2000 (14.12.00), & AU 5316900 A	1-30, 32, 33
A	WO 01/12621 A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 22 February, 2001 (22.02.01), & AU 6909600 A & NO 20020713 A	1-30, 32, 33
A	WO 01/19833 A1 (Aventis Pharmaceuticals, Inc.), 22 March, 2001 (22.03.01), & AU 2000075774 A	1-30, 32, 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03735

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/00487 A1 (Eli Lilly And Co.), 06 January, 2000 (06.01.00), & AU 9948318 A & EP 1089993 A1 & US 6358972 B1	1-30, 32, 33
A	WO 00/00490 A2 (Eli Lilly And Co.), 06 January, 2000 (06.01.00), & AU 9949614 A	1-30, 32, 33
A	WO 00/06173 A1 (Eli Lilly And Co.), 10 February, 2000 (10.02.00), & EP 978514 A1 & AU 9946961 A & US 6133290 A	1-30, 32, 33
A	JP 3-167175 A (Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc.), 19 July, 1991 (19.07.91), & US 4954503 A & EP 417653 A & AU 9062298 A & NO 9003925 A & CA 2024996 A & FI 9004419 A & PT 95260 A & ZA 9007174 A	1-30, 32, 33
A	MOHIT, A. A., et al., P49 ^{3F12} Kinase: A Novel MAP Kinase Expressed in a Subset of Neurons in the Human Nervous System. Neuron, 1995, 14, pages 67 to 78	1-30, 32, 33
A	ZHU, X., et al., Activation and redistribution of c-Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease. J. Neurochem., 2001, 76, pages 435 to 441	1-30, 32, 33
A	WRZECIONO, U., et al., Synthesis and anti- inflammatory activity of some indazole derivatives. Part 36: Azoles. Pharmazie, 1993, 48(8), pages 582 to 584	1-30, 32, 33
A	WRZECIONO, U., et al., Azoles. Part 33: 5-Fluoro -indazole derivatives. Pharmazie, 1992, 47(1), pp.105-108	1-30, 32, 33
A	WRZECIONO, U., et al., Azoles, Part 14: On the Behaviour of 5-Chloro-2-nitroindazole Against Aliphatic and Cyclic Amines. Pharmazie, 1985, 40(2), pages 105 to 108	1-30, 32, 33
A	BERGMAN, J., et al., Synthesis of gem-Dinitro Heterocyclic Compounds, their Ring-Opening Reactions and Transformation into Indoles, Indazoles and Benzoxazinones. Tetrahedron, 1999, 55, pages 10447 to 10466	1-30, 32, 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03735

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31, 34-36

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 34-36 pertain to a method for treatment of the human body by therapy. The subject matter of claim 31 and the use thereof are no more than a method for treatment of the human body by therapy. (Article 17(2)(a)(i) of the PCT; Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03735

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/454, 31/4709, 31/496, 31/50, 31/517, 31/5377, 31/541, A61P21/00,
25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The subject matters of claims 1-24 pertain to compounds represented by the formula (I). The formula (I) involves an extremely large number of compounds because substituents are shown alternatively. The only technical feature common to the compounds is a 1H-indazole structure substituted in the 3-position with an aromatic cyclic hydrocarbon group or aromatic heterocyclic group.

However, compounds represented by the formula (I) are known to be useful for the treatment of various diseases (see, e.g., JP 4-247079 A and JP 2000-501105 A). It cannot hence be said, on the basis of that structure, that those compounds and the process for producing the compounds are so linked as to form a single general inventive concept.

The subject matters of claims 25-30, 32, and 33 pertain to a medicinal composition containing any of the compounds as the active ingredient. However, functions of these also are described in the documents cited above. Consequently, the same applies to these claims.

Therefore, the subject matters shown above do not comply with the requirement of the unity of invention.

With Respect to Scope of Field in Which Search was Made

Although the compounds of this invention are represented by the formula (I) given in claim 1, the formula involves an extremely large number of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT and are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT are limited to an extremely small part of those compounds.

Consequently, a search was made with respect to only the part which is specifically disclosed in and supported by the description, i.e., the 1H-indazole structure which has been substituted in the 3-position with an aromatic cyclic hydrocarbon group or aromatic heterocyclic group and in the 5-position with an optionally substituted atom other than hydrogen.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D231/56, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/04, 405/12, 405/14, 409/04, 409/06, 409/12, 409/14, 417/12, A61K31/416, 31/4178, 31/427, 31/428, 31/4439, 31/454, 31/4709, 31/496, 31/50, 31/517, 31/5377, 31/541, A61P21/00, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D231/00-231/56, 401/00-401/14, 403/00-403/14, 405/00-405/14, 409/00-409/14, 417/00-417/14, A61K31/416-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), JMEDICINE (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 475352 A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 1992.03.18, 特許請求の範囲, 実施例, 第3頁	1-11, 13, 14, 19, 23-28, 32
Y	& US 5051430 A & JP 4-247079 A & AU 9183716 A & HU 59126 T & NO 9103543 A & CA 2050875 A & FI 9104219 A & ZA 9107141 A & PT 98911 A & CS 9102776 A2 & AU 640590 B & NZ 239692 A & EP 475352 B1 & DE 69110219 E & ES 2074618 T3 & IL 99434 A & CZ 280883 B6 & IE 67442 B & JP 3-42915 B2 & KR 203236 B1	12, 15-18, 20- 22, 29, 30, 33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.06.02

国際調査報告の発送日

09.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則



4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/23480 A1 (THE DUPONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 1997. 07. 03, 特許請求の範囲, 表4, 発明の要旨 & JP 2000-501105 A	1-28, 32
Y	& AU 9713456 A & US 5760028 A & ZA 9610873 A & EP 939757 A1	29, 30, 33
X	WO 99/23077 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 1999. 05. 14, 特許請求の範囲, 第6頁10行-第12頁35行 & EP 1028946 A1 & AU 9894552 A & ZA 9810041 A & NO 2000002129 A & BR 9813926 A & CN 1284948 A & HU 2000004150 A2 & CZ 2000001621 A3 & SK 2000000625 A3 & JP 2001-521926 A & US 6329412 B1 & NZ 503918 A & MX 2000004397 A1	1-30, 32, 33
X	JP 6-206872 A (吉富製薬株式会社) 1994. 07. 26, 特許請求の範囲, [0071]-[0073] (ファミリーなし)	1-11, 13, 14, 19, 23-28, 32
Y		12, 15-18, 20- 22, 29, 30, 33
X	WO 00/21959 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 2000. 04. 20, 特許請求の範囲, 第87頁実施例B47, 第33頁5行-第34頁9行 & AU 2000010393 A & EP 1119568 A1	1-11, 13, 14, 19, 23-30, 32, 33
Y		12, 15-18, 20- 22, 29
X	EP 328200 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 1989. 08. 16, 特許請求の範囲, 実施例, 第3頁 & JP 1-268687 A & AU 8929860 A & NO 8900594 A & FI 8900657 A & PT 89613 A & DK 8900616 A & ZA 8900921 A & US 4952587 A & US 5041456 A & EP 328200 B1 & DE 68911162 E & ES 2061928 T3 & CA 1337199 C & JP 2505875 B2	1-20, 23-27, 29, 30, 32, 33
Y		21, 22, 28
X	JP 1-180878 A (吉富製薬株式会社) 1989. 07. 18, 特許請求の範囲, 実施例, 第4頁左下欄-右下欄 (ファミリーなし)	1-11, 13, 14, 19, 23-28, 32
Y		12, 15-18, 20- 22, 29, 30, 33
X	JP 2000-198734 A (ファイザー・インク) 2000. 07. 18, 特許請求の範囲, [0038]-[0041] & EP 1040829 A2	1-25 26-30, 32, 33
Y		
X	PATEL, M. <i>et al.</i> UNSYMMETRICAL CYCLIC UREAS AS HIV-1 PROTEASE INHIBITORS: NOVEL BIARYL INDAZOLES AS P2/P2' SUBSTITUENTS. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, pp. 3217- 3220, 全文参照	1-4, 7-11, 13, 14, 19, 23-25 5, 6, 12, 15- 18, 20-22, 26- 30, 32, 33
Y		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/03069 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 1997. 01. 30, 第36頁16-22行 & JP 11-508906 A & EP 843671 A1 & AU 9666139 A & ZA 9605935 A	1, 3, 5-11, 13, 14
X	WO 89/10924 A (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION) 1989. 11. 16, 第4頁左下欄, 実施例 & JP 3-504242 A	1-5, 7-11, 13, 14
X	EP 23633 A1 (Chugai Seiyaku, Kabishiki Kaisha) 1981. 02. 14, 実施例 & JP 56-15287 A & DK 8003040 A & ZA 8004095 A & HU 20971 T & EP 23633 B & DE 3061152 G & CA 1151176 A & US 4409234 A & SU 991950 A	1-11, 19, 23, 24
X	JP 52-122366 A (中外製薬株式会社) 1977. 10. 14, 実施例 (ファミリーなし)	1-5, 7-11, 19, 23, 24
X	JP 51-125281 A (中外製薬株式会社) 1976. 11. 01, 実施例 (ファミリーなし)	1-5, 7-11, 19, 23, 24
X	DE 1266763 B2 (HORNER, L.) 1968. 04. 25, 実施例 (ファミリーなし)	1-11, 19, 23, 24
X	JONES, Jr., W.D., <i>et al.</i> The Reaction of 4-Alkyl-3-thio- semicarbazides with β -Haloketones. J. Heterocyclic Chem., 1983, 20, pp. 1359-1361, 化合物16	1-5, 7-11
X	川久保 弘ら, 3-Aminoindazole誘導体の抗炎症, 鎮痛及び下熱作用, 薬学雑誌, 1987, 107(1), pp. 28-36, 化合物8	1-5, 7-10
X	KAWAKUBO, H., <i>et al.</i> Studies on 3-Aminoindazoles. I. Synthe- sis of 1- or 3-(Substituted 3-Amino)indazoles. Chem. Pharm. Bull., 1987, 35(6), pp. 2292-2299, 化合物9	1-5, 7-10
X	CAVA, M. P., <i>et al.</i> A Novel Pschorr Reaction in the Papa- verine Series. J. Org. Chem., 1973, 38(13), pp. 2394-2397, 化合物7	1-3, 5-10
X	BOEHM, H.-J., <i>et al.</i> Novel Inhibitors of DNA Gyrase: 3D Structure Based Biased Needle Screening, Hit Validation by Biophysical Methods, and 3D Guided Optimization. A Promising Alternative to Random Screening. J. Med. Chem., 2000, 43, pp. 2664-2674, Figure 6, Table 3	1-5, 7-11
X	藤村 保夫ら, 2,3-Dihydro-1H-Pyrazolo[1,2-a]indazolium誘導体 の合成と薬理活性について, 薬学雑誌, 1986, 106(11), pp. 1002- 1007, Chart 2	1-11, 19, 23, 24

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	藤村 保夫ら, 3-フェニルインダゾール誘導体の合成と薬理活性について, 薬学雑誌, 1986, 106(11), pp.995-1001, Chart 2	1-4, 7-11, 19, 23, 24
PX	WO 01/53268 A2(AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 2001.07.26, 全文参照 & AU 2001029539 A	1-5, 7-14, 19- 30, 32, 33
PX	WO 01/57024 A1(UNIVERSITY COLLEGE LONDON) 2001.08.09, 特許請求の範囲, 実施例, 第35頁20頁-第39頁21行 & AU 2001032002 A	1-30, 32, 33
PX	WO 01/64674 A1(JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 2001.09.07, 全文参照 & AU 2001037401 A	1-10, 13, 14, 19, 23-30, 32, 33
PX	WO 02/10137 A2(SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.) 2002.02.07, 全文参照 & AU 2001079089 A	1-30, 32, 33
A	WO 00/75118 A1(VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2000.12.14 & AU 5316900 A	1-30, 32, 33
A	WO 01/12621 A1(VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2001.02.22 & AU 6909600 A & NO 20020713 A	1-30, 32, 33
A	WO 01/19833 A1(AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC.) 2001.03.22, & AU 2000075774 A	1-30, 32, 33
A	WO 00/00487 A1(ELI LILLY AND COMPANY) 2000.01.06, & AU 9948318 A & EP 1089993 A1 & US 6358972 B1	1-30, 32, 33
A	WO 00/00490 A2(ELI LILLY AND COMPANY) 2000.01.06, & AU 9949614 A	1-30, 32, 33
A	WO 00/06173 A1(ELI LILLY AND COMPANY) 2000.02.10, & EP 978514 A1 & AU 9946961 A US 6133290 A	1-30, 32, 33
A	JP 3-167175 A(ヘキストールセル・ファーマシューティカल्ス・インコーポレイテッド) 1991.07.19, & US 4954503 A & EP 417653 A & AU 9062298 A & NO 9003925 A & CA 2024996 A & FI 9004419 A & PT 95260 A & ZA 9007174 A	1-30, 32, 33
A	MOHIT, A. A.; <i>et al.</i> p49 ^{3F12} Kinase: A Novel MAP Kinase Expressed in a Subset of Neurons in the Human Nervous System. Neuron, 1995, 14, pp.67-78	1-30, 32, 33

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	ZHU, X., <i>et al.</i> Activation and redistribution of c-Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease. J. Neurochem., 2001, 76, pp.435-441	1-30, 32, 33
A	WRZECIONO, U., <i>et al.</i> Synthesis and anti-inflammatory activity of some indazole derivatives. Part 36: Azoles. Pharmazie, 1993, 48(8), pp.582-584	1-30, 32, 33
A	WRZECIONO, U., <i>et al.</i> Azoles. Part 33: 5-Fluoroindazole derivatives. Pharmazie, 1992, 47(1), pp.22-24	1-30, 32, 33
A	WRZECIONO, U., <i>et al.</i> Azoles. Part 14: On the Behaviour of 5-Chloro-2-nitroindazole Against Aliphatic and Cyclic Amines. Pharmazie, 1985, 40(2), pp.105-108	1-30, 32, 33
A	BERGMAN, J., <i>et al.</i> Synthesis of <i>gem</i> -Dinitro Heterocyclic Compounds, their Ring-Opening Reactions and Transformation into Indoles, Indazoles and Benzoxazinones. Tetrahedron, 1999, 55, pp.10447-10466	1-30, 32, 33

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 31, 34-36 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲34-36に係る発明は治療による人体の処置方法に関するものである。
また請求の範囲31に係る発明もかかる使用も、治療による人体の処置方法にほかならない。(PCT17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(続葉を参照のこと。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第II欄の続き

請求の範囲1-24に係る発明は、式(I)で表される化合物に関するものであるが、その置換基が択一的に記載されており、非常に多数の化合物群が包含されている。ここで、上記化合物群に共通する技術的特徴とはわずかにその3位が芳香族炭化水素水素環式基又は芳香族複素環基で置換された1*H*-インダゾール構造のみである。

しかし、種々の疾患の治療に有用なものとして式(I)で表される化合物は公知のものであり(例えばJP 4-247079 A及びJP 2000-501105 Aを参照のこと。)、かかる構造をもって上記化合物群及びその製造方法が単一の一般的発明概念を形成するように連関しているということとはできない。

また、請求項25-30、32及び33に係る発明は、上記化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関するものであるが、上述の文献にはこれらの作用についても記載されているから、同様である。

従って、上記各発明は発明の単一性を有さないものである。

調査を行った分野の範囲について

本願発明に係る化合物は請求の範囲1の式(I)で表されるものであるが、これは非常に多数の化合物群が包含されている。しかし、PCT5条に規定されるように開示され、またPCT6条に規定されるように明細書に裏付けられているものは、上記化合物群のうちごくわずかのものにすぎない。

従って、調査は明細書に具体的に開示されかつ裏付けられている部分である、その3位が芳香族炭化水素水素環式基又は芳香族複素環基で置換され、5位が置換されてもよい非水素原子により置換された1*H*-インダゾール構造に特に限定して行った。